

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

“SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA DEL GRUPO BENZOTRIAZOLILO EN EL AMINAL 1,3-BIS(BENZOTRIAZOL-1-IL-METIL)-2,3-DIHIDROBENZIMIDAZOL”

JOSÉ LUIS CASAS HINESTROZA

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá D. C., Colombia

2012

“SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA DEL GRUPO BENZOTRIAZOLILO EN EL
AMINAL 1,3-BIS(BENZOTRIAZOL-1-IL-METIL)-2,3-DIHIDROBENZIMIDAZOL”

JOSÉ LUIS CASAS HINESTROZA

Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias-Química

Director:
PROFESOR MAURICIO MALDONADO VILLAMIL Dr. Sc.

Síntesis Orgánica
Reactividad química de aminaes

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias

Bogotá D. C., Colombia

2012

Dedicatoria

Existen muchas personas a las que debo gratitud
a todas ellas en especial a las que siempre han creído
en mí y me han colaborado de forma desinteresada.

A mis padres hermanos y sobrinos.

A mis profesores y tutores.

A Alejandro Casas Rodríguez

Y a Cristina Casas

AGRADECIMIENTOS

A mi familia especialmente al núcleo familiar (padres, hermanos y sobrinos), por todo su apoyo, colaboración, comprensión, por las enseñanzas personales y por creer en mí.

A los profesores Doctores Augusto Rivera Umaña y Jaime Ríos por admitirme en su grupo de investigación y brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de postgrado y especialmente al Doctor Mauricio Maldonado por su paciencia, acertada orientación y dirección además de sus sabios consejos en todo ámbito.

A los compañeros de trabajo en el laboratorio Hector Jairo Osorio, Dency José Pacheco, Diego Quiroga, Leonardo Jiménez, Jonh Sadat, Jairo Camacho, Gina Trujillo, Derly Gonzalez y Luz Nerio por sus enseñanzas personales y académicas.

A Rubi Liliana Rodríguez por su comprensión y apoyo incondicional

RESUMEN

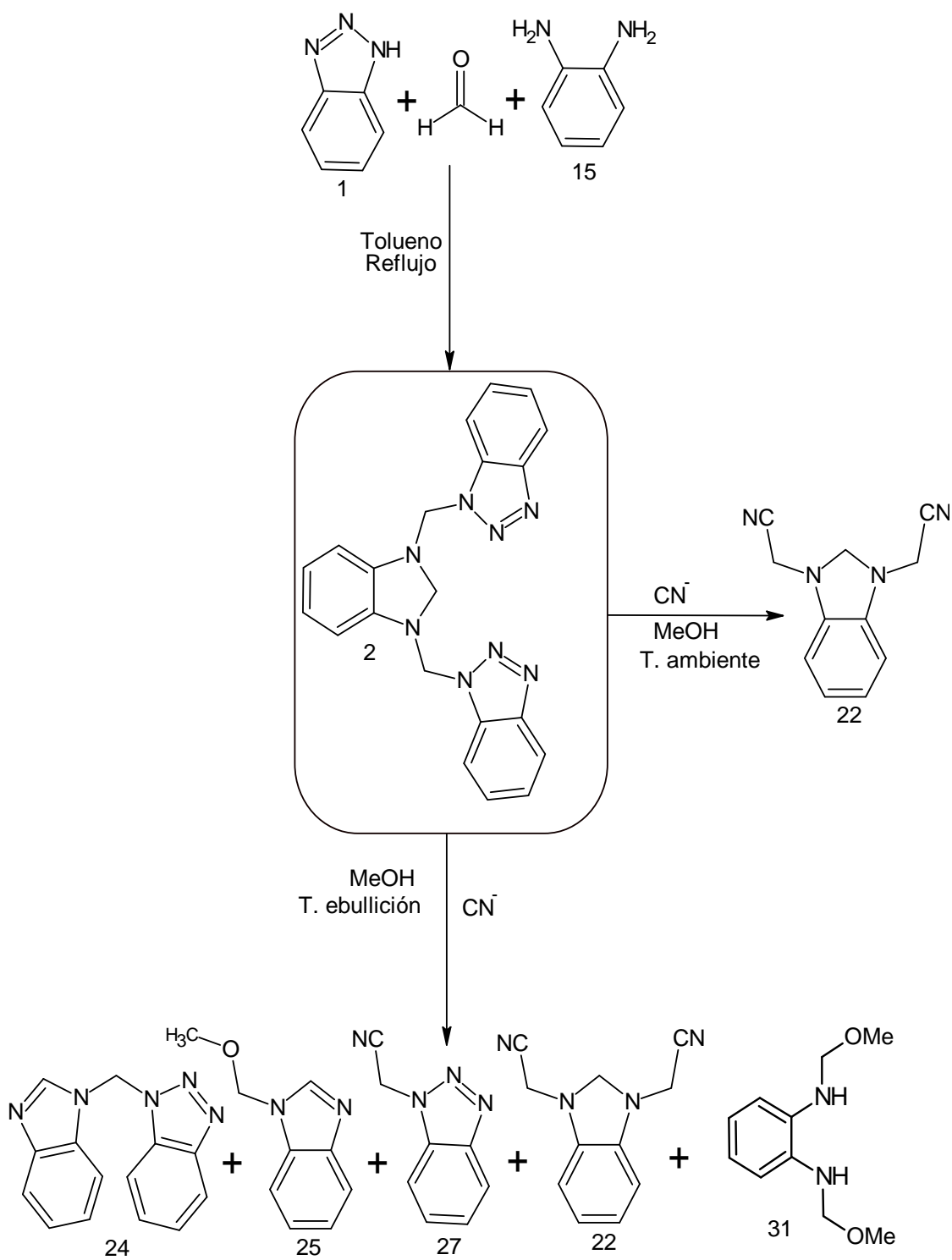
En esta investigación se mejoró el rendimiento de la síntesis del amina 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol haciendo modificaciones a la metodología de síntesis tricomponente propuesta por Katritzky y colaboradores.

Se logró establecer que los productos de la reacción entre *o*-fenilendiamina, 1*H*-benzotriazol y formaldehído corresponden a una mezcla de tres isómeros debido a la tautomería del benzotriazol en solución. Esta mezcla de isómeros fue caracterizada por RMN ¹H. y mediante un proceso de recristalización en acetato de etilo, fue posible separar y caracterizar por RMN ¹H, ¹³C y Rayos X el isómero mayoritario correspondiente a 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol.

Finalmente la reactividad del amina 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol fue evaluada frente a ión cianuro como nucleófilo, logrando la doble sustitución de los grupos benzotriazolilo en un medio de reacción polar prótico como metanol a temperatura ambiente, por otra parte se estableció que a temperatura de reflujo del metanol no solo conduce al mismo producto sino que además se generan nuevos productos que no necesariamente corresponden a productos de sustitución.

Palabras clave: Aminales, benzimidazolinas, benzotriazol, nucleófilos, electrófilos, benzimidazoles, aminas.

RESUMEN GRÁFICO



ABSTRACT

In this research there was improved the synthesis' performance of the aminor 1,3-bis (benzotriazole-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol doing modifications to the methodology about the synthesis of three – components proposed by Katritzky *et. al.*

It was possible to establish that the reaction's products between o-phenylene-diamine, 1*H*-benzotriazole and formaldehyde correspond to an isomeric mixture of three, because of the tautomerism of the benzotriazole in solution. This isomeric mixture, was characterized by RMN ¹H; and by means of a recrystallization process in ethyl acetate it was possible to separate and characterize by RMN ¹H, ¹³C and X Ray the major isomer, corresponding to 1,3-bis(benzotriazol-1-yl-methyl)-2,3-dihidrobenzimidazole.

Finally the reactivity of the aminor 1,3-bis(benzotriazol-1-yl-methyl)-2,3-dihidrobenzimidazole was evaluated opposite to cyanide ion as a nucleophile achieving the double substitution of the benzotriazolyl groups in a polar protic reaction medium as methanol in room temperature, on the other hand, it was established that in a reflux methanol temperature not only leads to the same product, but also new products are also generated that not necessarily correspond to substitution products.

Key words: Aminorals, benzimidazolines, bezotriazole, nucleophiles, electrophiles, benzimidazole, amines.

CONTENIDO

	Pag
INTRODUCCIÓN	11
CAPITULO 1. FUNDAMENTO TEÓRICO	13
1.1. Antecedentes sobre compuestos del tipo N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.	13
1.2. Síntesis de compuestos N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.	15
1.2.1. Síntesis de N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de amoniaco.	16
1.2.2. Síntesis de N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de aminas primarias.	17
1.2.3. Síntesis de N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de aminas aromáticas.	18
1.2.4. Síntesis de N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de diaminas.	19
1.2.5. Síntesis de N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de aminaes macrocíclicos.	20
1.3. Reacciones de sustitución nucleofílica de los aminaes N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.	21
1.3.1. Sustitución nucleofílica con C- y H- nucleófilos.	22
1.3.2. Reacciones de N-(α -aminoalquil)benzotriazoles con N-, O-, S- nucleófilos.	24
1.4. Utilidad de los compuestos N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.	25
1.5. Generalidades sobre 1,3- <i>bis</i> (benzotriazol-1-il-metil)-2,3 dihidrobenzimidazol.	26
CAPITULO 2. TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS.	28
CAPITULO 3. PARTE EXPERIMENTAL	30
3.1. Reacción tricomponente entre 1 <i>H</i> -benzotriazol, <i>o</i> -fenilendiamina y	30

formaldehído	
3.2. Reacción de sustitución nucleofílica de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol frente a ión cianuro.	32
3.2.1. Reacción en metanol a temperatura ambiente.	32
3.2.2. Ensayo de estabilidad de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol en metanol.	33
3.2.3. Reacción en metanol a temperatura de ebullición.	33
CAPITULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
4.1. Reacción tricomponente entre 1 <i>H</i> -benzotriazol, <i>o</i> -fenilendiamina y formaldehído.	36
4.2. Reactividad de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol	46
4.2.1. Reacción de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol con cianuro.	47
4.2.2. Consideraciones finales del proceso de sustitución nucleofílica.	57
CAPITULO 5. CONCLUSIONES	59
CAPITULO 6. BIBLIOGRAFÍA	60

LISTA DE FIGURAS	Pag
Figura 1. Compuestos del tipo N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.	13
Figura 2. Aminales macrocíclicos.	20
Figura 3. Estructura hallada por difracción de rayos X.	31
Figura 4a. Ampliación de la zona alifática del espectro RMN ^1H para la mezcla de isómeros.	37
Figura 4b. Ampliación de la zona alifática del espectro RMN ^1H del isómero mayoritario.	40
Figura 5. Diagrama ORTEP de 1,3- <i>bis</i> (benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol.	42
Figura 6. Estructura de 1-hidroximetil-benzotriazol (18).	44
Figura 7. Diagrama de densidades electrónicas de 1,3- <i>bis</i> (benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol.	46
Figura 8. Estructura de 1,3- <i>bis</i> (cianometil)-2,3-dihidrobenzimidazol (22).	49
Figura 9. Estructura de 1-(metoximetil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (25).	51
Figura 10. Estructura de 1-(cianometil)-1 <i>H</i> -benzotriazol (27).	53
Figura 11. N^1, N^2 - <i>bis</i> (metoximetil)-1,2-diaminobenceno (31).	54

LISTA DE ESQUEMAS	Pag
Esquema 1. Inserción de Benzotriazol por reacciones tricomponente.	11
Esquema 2. Efectos del grupo benzotriazolilo como sustituyente.	14
Esquema 3. Tautomería del benzotriazol.	15
Esquema 4. Mecanismos involucrados en la síntesis de N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.	16
Esquema 5. Síntesis usando amoniaco.	17
Esquema 6. Síntesis usando aminas primarias.	18
Esquema 7. Síntesis usando aminas aromáticas.	19
Esquema 8. Síntesis a partir de diaminas.	20

Esquema 9. <i>N</i> -(α -aminoalquil) benzotriazoles obtenidos a partir de aminaes macrocíclicas.	21
Esquema 10. Formación de nuevos enlaces C-C a partir de <i>N</i> -(α -aminoalquil)-benzotriazoles.	23
Esquema 11. <i>N</i> -(α -aminoalquil)-benzotriazoles como intermediarios en la preparación de aminaes heteroaromáticas.	24
Esquema 12. Reacción de <i>N</i> -(α -aminoalquil)-benzotriazoles con aminaes.	24
Esquema 13. Sustitución de benzotriazolilo con nucleófilos con heteroátomos.	25
Esquema 14. Reacción tricompente entre <i>o</i> -fenilendiamina, formaldehido y benzotriazol.	27
Esquema 15. Productos obtenidos por reacción tricompente.	37
Esquema 16. Posibles etapas de reacción entre <i>o</i> -fenilendiamina, 1 <i>H</i> -benzotriazol y formaldehido.	45
Esquema 17. Reacción de 1,3- <i>bis</i> (benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol frente a ion cianuro.	50
Esquema 18. Ruta a de la Secuencia de reacciones para el amina 1,3- <i>bis</i> (benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol frente a ión cianuro y metanol.	55
Esquema 19. Ruta b de la secuencia de reacciones para el amina 1,3- <i>bis</i> (benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol frente a ión cianuro y metanol.	56

LISTA DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Compuestos preparados a partir de N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.	26
Tabla 2. Comparación entre los métodos 1 y 2.	41
Tabla 3. Distancias de enlace y ángulos de enlace.	42
Tabla 4. Densidades de carga sobre carbonos aminácicos.	47
Tabla 5. Resultados comparativos entre condiciones de reacción.	57

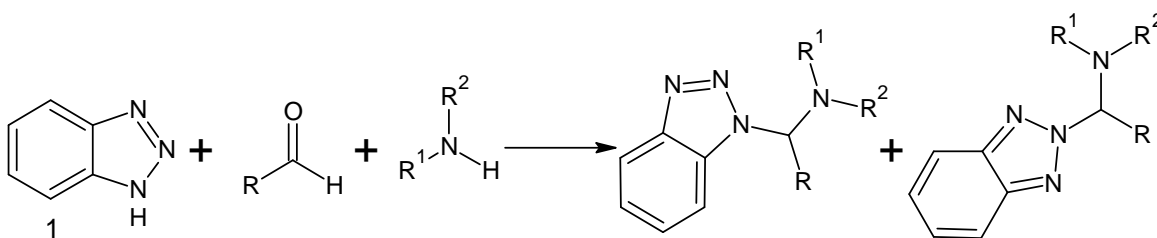
LISTA DE ANEXOS

	Pag
Anexo A. Espectro de RMN ^1H para la mezcla de isómeros.	63
Anexo B. Espectro de RMN ^1H para el isómero 1,3- <i>bis</i> (benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol.	64
Anexo C. Datos de rayos X para 1,3- <i>bis</i> (benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol.	65
Anexo D. Espectro de RMN ^1H para 1-hidroximetilbenzotriazol.	67
Anexo E. Espectro de RMN ^1H de 1,3- <i>bis</i> (cianometil)-2,3-dihidrobenzimidazol.	68
Anexo F. Espectro de RMN ^{13}C de 1,3- <i>bis</i> (cianometil)-2,3-dihidrobenzimidazol.	69
Anexo G. Espectro de RMN ^1H de 1-cianometil-1 <i>H</i> -benzotriazol.	70
Anexo H. Espectro de ^{13}C de 1-cianometil-1 <i>H</i> -benzotriazol.	71
Anexo I. Espectro de RMN ^1H de 1-metoximetil-benzimidazol.	72
Anexo J. Espectro de RMN ^1H de N^1, N^2 - <i>bis</i> (metoximetil)-1,2-diaminobenceno.	73
Anexo K. Espectro RMN ^{13}C de N^1, N^2 - <i>bis</i> (metoximetil)-1,2-diaminobenceno.	74

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han llevado a cabo numerosas investigaciones en compuestos que contienen grupos conocidos como auxiliares sintéticos que permiten llevar a cabo reacciones más limpias, versátiles y eficientes. En este campo, Katritzky y colaboradores¹ han desarrollado una intensa actividad investigativa en síntesis utilizando como auxiliar sintético benzotriazol, el cual presenta las características deseables de un auxiliar sintético (Alta reactividad, soluble en la mayoría de disolventes, recuperable, reutilizable y estable, entre otras).

Los *N*-(α -amino-alkil)-benzotriazoles son derivados del benzotriazol con una función aminal reactiva que permite llevar a cabo reacciones de aminometilación a varios tipos de compuestos como reactivos de Grignard, fenoles amins y amidas. Una de las metodologías más utilizadas para la inserción del grupo benzotriazol en la obtención de este tipo de derivados es mediante reacciones tricompente entre 1*H*-benzotriazol (Bt), un aldehído y una amina primaria o secundaria donde generalmente se obtienen mezclas de isómeros debido a la tautomería del benzotriazol en solución (**esquema 1**).



Esquema 1. Inserción de Benzotriazol por reacciones tricompente

En este trabajo se estudian los aspectos de síntesis y reactividad química del amina 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol el cual pertenece a la familia de los *N*-(α -aminoalquil)benzotriazoles con carbonos aminácicos altamente polarizados debido a la presencia del grupo benzotriazolilo, el cual le concede carácter electrofílico a los carbonos aminácicos.

CAPITULO 1. FUNDAMENTO TEÓRICO

1.1. Antecedentes sobre compuestos del tipo N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.

Estructuralmente los compuestos del tipo N-(α -aminoalquil) benzotriazoles son aminales, ya que en su estructura presentan dos nitrógenos como sustituyente sobre un mismo átomo de carbono² en el cual uno de los nitrógenos hace parte del grupo benzotriazol y el otro a una amina secundaria o terciaria (**figura 1**).

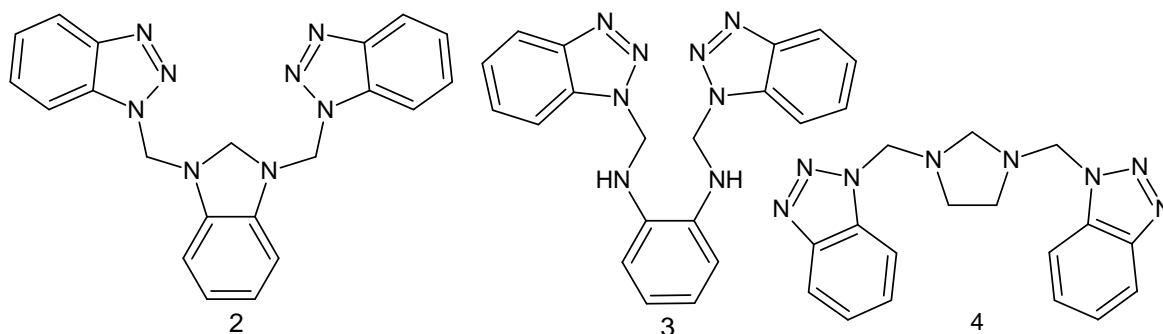
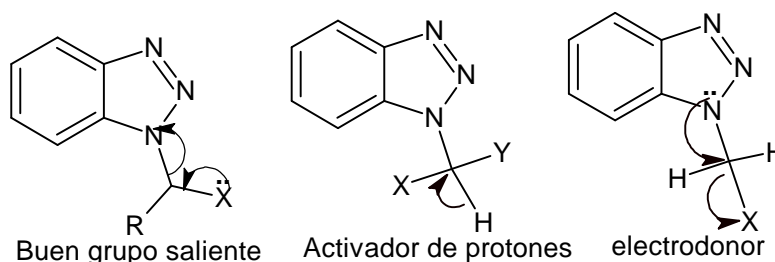


Figura 1. Compuestos del tipo N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles

Una de las características de estos compuestos es la presencia del grupo benzotriazolilo, su obtención se lleva a cabo a partir de benzotriazol que se caracteriza por ser un sólido cristalino, no volátil, soluble en; etanol, benceno, tolueno, cloroformo, dimetilformamida (DMF), agua y fuertemente soluble en solución básica ya que presenta una acidéz apreciable³ (pKa de 8.2), y en cuanto a sus propiedades químicas se conoce como un auxiliar sintético que presenta entre otras las siguientes ventajas que lo hacen más versátil frente a otros auxiliares sintéticos:

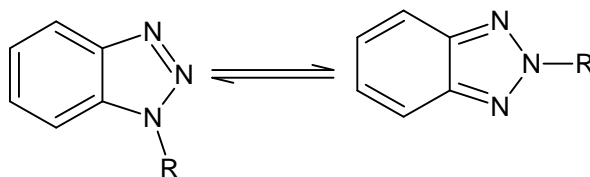
- Es fácilmente insertado en una molécula por reacciones de condensación, adición y sustitución.
- Es estable bajo condiciones de reacción extremas.
- Es fácil de retirar de una molécula y se puede reciclar para un nuevo uso.
- Activa otras partes de la molécula.

El benzotriazolilo como auxiliar sintético activa el átomo de carbono de diversas maneras⁴, comportándose como grupo saliente, permitiendo la desprotonación, actuando como electro-donor y finalmente puede sufrir eliminación reductiva para formar un radical o un anión (**esquema 2**).



Esquema 2. Efectos del grupo benzotriazolilo como sustituyente

Los estudios teóricos y espectroscópicos muestran que los compuestos con el grupo benzotriazolilo como sustituyente generan tautomerismo⁵ (**esquema 3**) ya que este puede estar unido dentro de una molécula por el nitrógeno de la posición 1 o por el nitrógeno de la posición 2 generando una mezcla de dos o tres isómeros⁶ predominando en la mayoría de los casos el isómero de N¹.

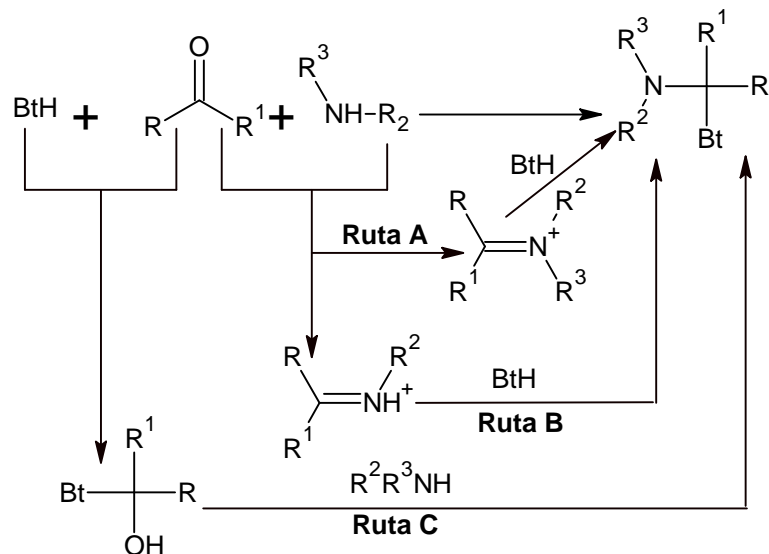


Esquema 3. Tautomería del benzotriazol

1.2. Síntesis de compuestos *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.

Los compuestos del tipo *N*-(α -aminoalquil) benzotriazoles suelen sintetizarse usando reacciones de condensación entre benzotriazol con aldehídos o cetonas y una amina primaria o secundaria con buenos rendimientos y estabilidad, lo cual les permite ser usados como reactivos de partida para la preparación de múltiples compuestos aprovechando la versatilidad del grupo benzotriazolilo en cuanto a su reactividad como grupo saliente.

El mecanismo involucrado en este tipo de reacciones es una adición del benzotriazol a un intermediario imina o catión iminio previamente formado a partir de la amina, para finalmente adicionar el benzotriazol, pero también existen rutas alternativas en las cuales se forma una metilolamina y finalmente la amina hace sustitución nucleofílica sobre el grupo hidroxilo (**esquema 4**).

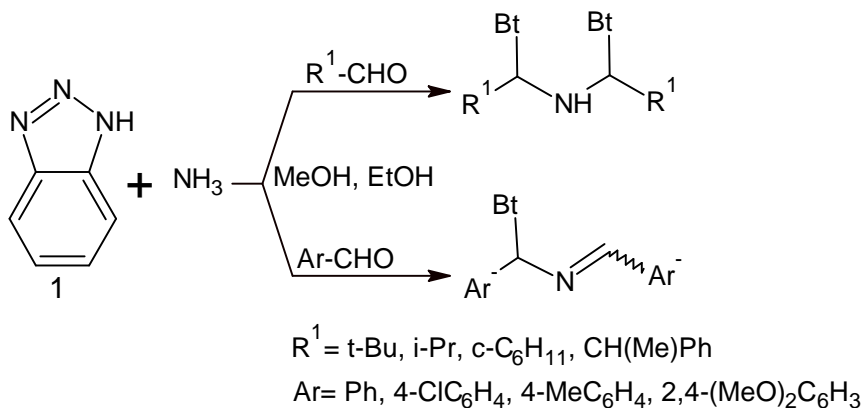


Esquema 4. Mecanismos involucrados en la síntesis de *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles

1.2.1. Síntesis de *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de amoniaco.

Katritzky y col⁷ han investigado en metodologías de síntesis de este tipo de compuestos *N*-(α -aminoalquil)benzotriazoles por condensación directa usando amoniaco de partida logrando la doble alquilación (**esquema 5**).

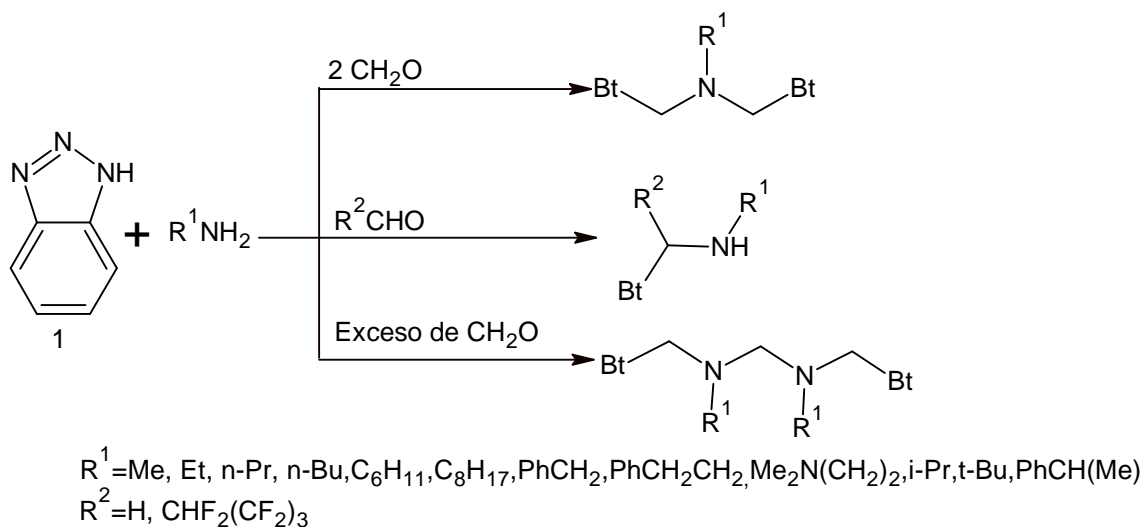
La reacción de condensación con amoniaco es muy útil cuando los aldehídos alifáticos son impedidos y se quieren obtener productos de bis-condensación. También presenta ventajas en cuanto a las condiciones de reacción, ya que se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente y con buenos rendimientos. En el caso de aldehídos aromáticos estos reaccionan de igual manera obteniéndose los productos de bis-condensación pero en cambio se forma una imina alfa sustituida con benzotriazol como se muestra en el (**esquema 5**).



Esquema 5. Síntesis usando amoniaco

1.2.2. Síntesis de *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de aminas primarias.

Las aminas primarias son más eficientes en las reacciones de condensación proporcionando altos rendimientos para los productos de bis-condensación debido a que estas aminas tienden a sufrir la máxima alquilación. Sin embargo, es posible obtener productos de monobenzotriazoalquilación usando aminas altamente impedidas que presenten restricción a la entrada de un segundo grupo benzotriazolilo (**esquema 6**).



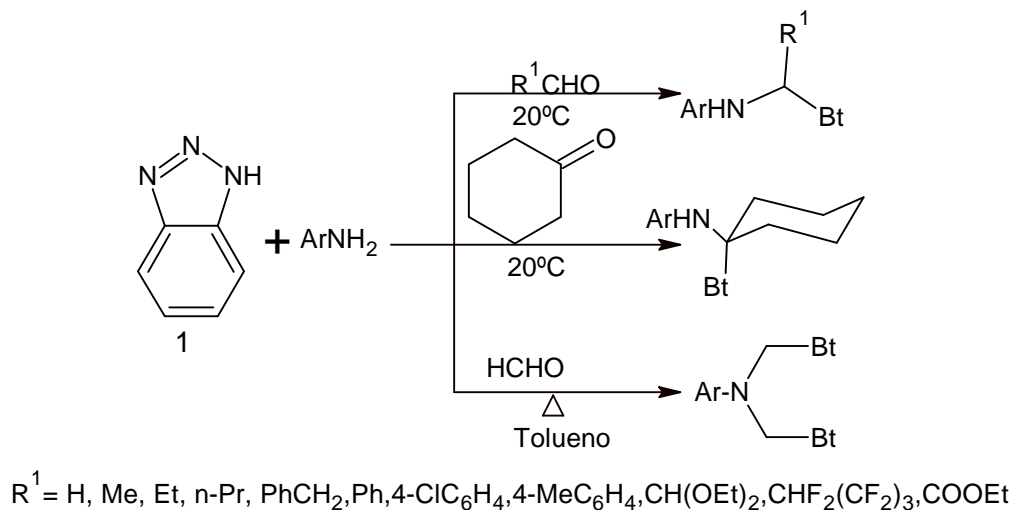
Esquema 6. Síntesis usando aminas primarias

1.2.3. Síntesis de N-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de aminas aromáticas.

A temperatura ambiente las aminas aromáticas primarias también sufren reacciones de condensación con aldehídos o cetonas y benzotriazol, para formar mayoritariamente productos de mono sustitución. Este comportamiento diferente a las aminas alifáticas primarias se debe a la más baja nucleoficidad de las aminas aromáticas y a la habilidad electro-atrayente que ejerce el grupo benzotriazol-1-il-metil sobre el grupo amino que ayuda a disminuir la nucleoficidad.

Sin embargo, la bisbenzotriazoalquilación sobre aminas aromáticas es posible usando exceso de formaldehído, tolueno como disolvente y retirando el agua formada en el transcurso de la reacción usando trampa Dean Stark⁸. En el caso particular de las aminas aromáticas sustituidas con grupos electro-donores se favorece la *bis*(benzotriazoalquilación), mientras que las aminas sustituidas con

grupo electro-atractor en posiciones para o meta⁹ tienden a favorecer la formación de productos monoalquilados (**esquema 7**).



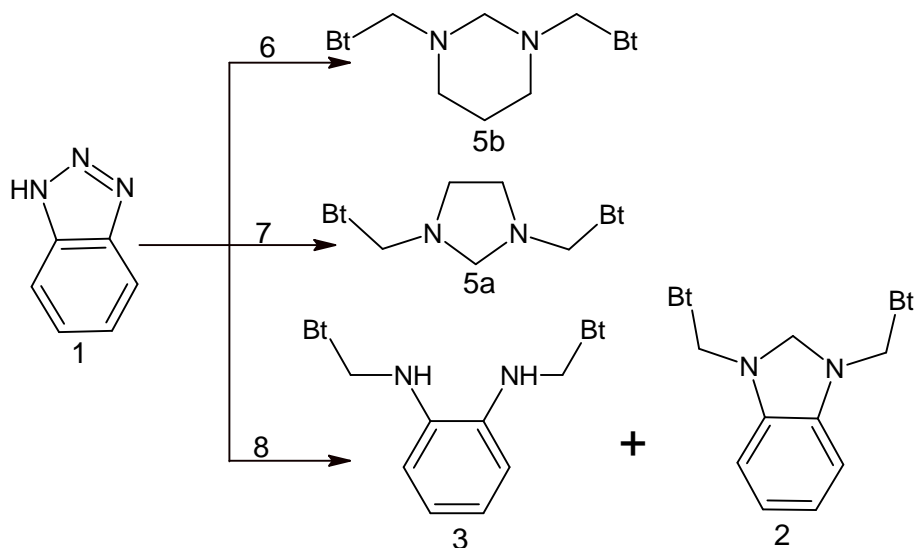
Esquema 7. Síntesis usando aminas aromáticas

1.2.4. Síntesis de *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles a partir de diaminas.

Las diaminas en general reaccionan con exceso de formaldehído y benzotriazol para formar productos cíclicos del tipo *N*-(benzotriazolilmetil) dihidrobenzimidazol con rendimientos aceptables.

Las diaminas alifáticas secundarias presentan comportamiento similar a las monoaminas debido a que forman productos de bis benzotriazolilmetil aductos cuando se condensa con dos equivalentes de formaldehído y benzotriazol. Usando la diamina correspondiente se pueden formar anillos de cinco¹⁰ y seis miembros¹¹ como se puede observar en los ejemplos (**5a** y **5b**) del **esquema 8**.

del enlace C-N que permite una aminometilación sobre el benzotriazol, algunos ejemplos de los productos obtenidos son las estructuras **3**, **2**, **5a** y **5b**, del **esquema 9**.



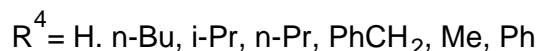
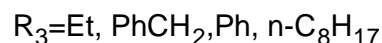
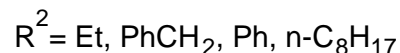
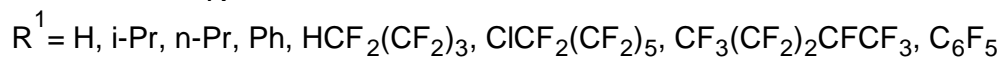
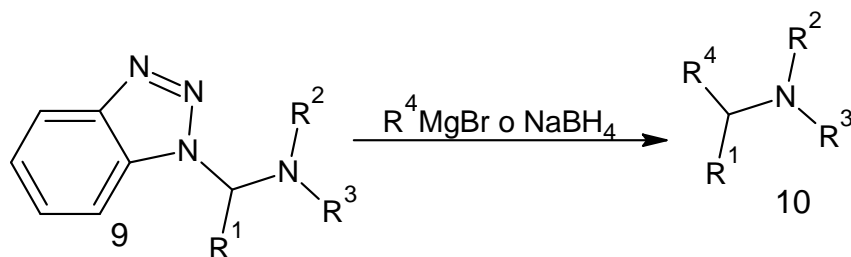
Esquema 9. *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles obtenidos a partir de amina macrocíclica.

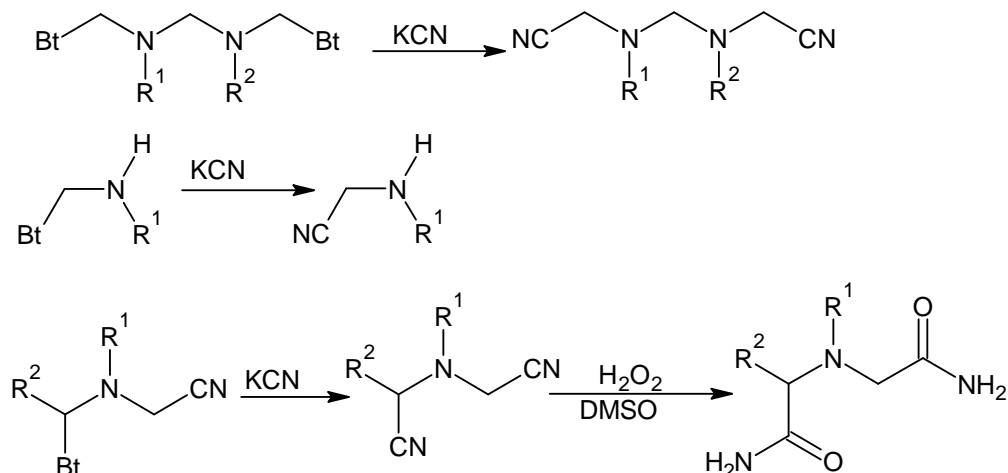
1.3. Reacciones de sustitución nucleofílica de los amina *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.

Los *N*-(α -aminoalquil) benzotriazoles pueden presentar reacciones de sustitución nucleofílica para remover el grupo benzotriazolilo lo cual se plantea como la disociación inicial a anión benzotriazolato y un catión que deben ser estabilizados por el medio de reacción, la salida del grupo benzotriazolilo es mucho mejor cuando se tiene un heteroátomo X y un catalizador ácido de Lewis. Es por esto que las reacciones de sustitución son promovidas en la mayoría de los casos usando disolventes polares próticos¹⁴.

1.3.1. Sustitución nucleofílica con C- y H- nucleófilos.

Las reacciones de los compuestos *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles frente a nucleófilos del tipo cianuro¹¹ u organometálicos¹⁵, permite la formación de nuevos enlaces C-C y la formación de aminas terciarias asimétricas¹⁶ (**esquema 10**). El ion cianuro es particularmente usado como nucleófilo debido a que es soluble en disolventes polares y polares próticos que favorecen reacciones de sustitución nucleofílica, es de tamaño pequeño por lo cual no genera impedimento, presenta una dureza intermedia en la escala de Pearson¹⁷ lo cual le permite tener un fuerte carácter nucleofílico antes que un carácter básico, y finalmente las condiciones de reacción son relativamente sencillas en un medio polar prótico o usando catálisis de transferencia de fase con una sal de amonio cuaternaria. Los compuestos obtenidos del tipo α -aminonitrilos son compuestos de gran importancia por ser precursores de aminoácidos y amidas.

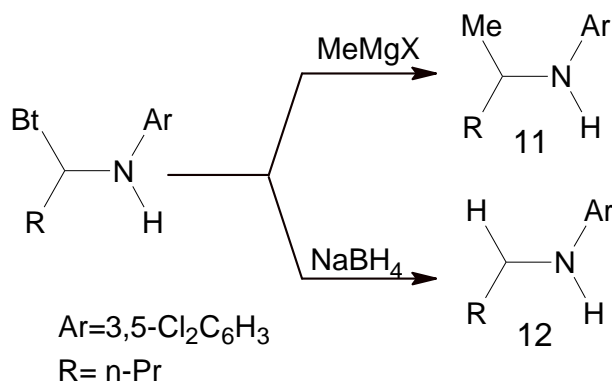




Esquema 10. Formación de nuevos enlaces C-C a partir de *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.

De igual manera se puede obtener aminas terciarias con dos y tres sustituyentes idénticos usando reactivos de Grignard y usando la misma metodología también se pueden preparar compuestos N-heterocíclicos sustituidos a partir del compuestos *N*-(α -aminoalquil) benzotriazoles como las imidazolidinas, hexahidropirimidinas, Piperidinas N-sustituidas y 2,6 trisustituidas¹⁸.

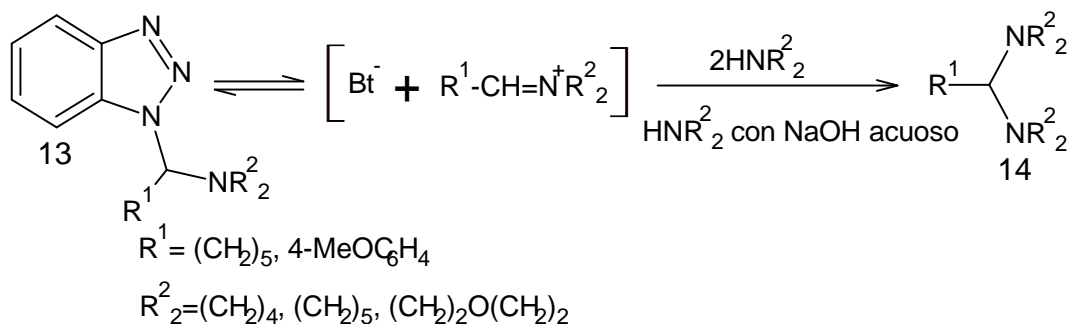
Por otra parte, se pueden preparar aril-aminas secundarias usando alquilación con reactivos de Grignard, la monoalquilación selectiva de aminas aromáticas es relativamente fácil y con altos rendimientos, esta metodología es muy usada en la preparación de aminas heteroaromáticas sustituidas¹⁹(**esquema 11**).



Esquema 11. *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles como intermediarios en la preparación de aminas heteroaromáticas

1.3.2. Reacciones de *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles con N-, O-, S-nucleófilos.

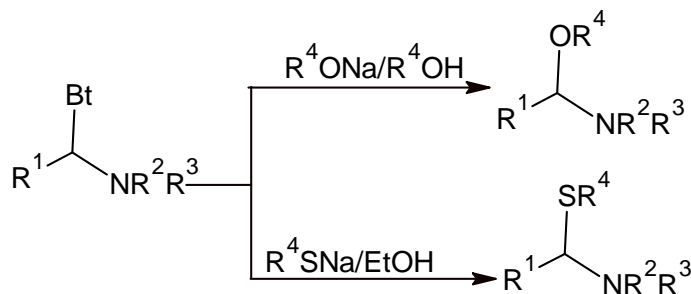
Los compuestos del tipo *N*-(α -aminoalquil) benzotriazoles reaccionan con dialquilaminas para producir aminales asimétricos y el tratamiento con otra dialquilamina produce una mezcla del aminal asimétrico con dos aminales simétricos debido a la desproporción espontánea del aminal asimétrico formado inicialmente²⁰, la reacción transcurre como se muestra en el **esquema 12**.



Esquema 12. Reacción de *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles con aminas

Las reacciones de sustitución nucleofílica por parte de un alcóxido o tiol en general es fácilmente llevada a cabo en alcoholes a temperatura ambiente, de tal manera

que es posible obtener *N*-(α -alcoxilalquil) aminas²¹ y sus tio-análogos. Esta metodología es importante dado que las condiciones suaves evitan la formación de agua durante la reacción, factor importante para que no se produzca la hidrólisis de los N, O acetales y N, S acetales (**esquema 13**).



Esquema 13. Sustitución de benzotriazolilo con nucleófilos con heteroátomos

1.4. Utilidad de los compuestos *N*-(α -aminoalquil)-benzotriazoles.

La utilidad de los compuestos *N*-(α -aminoalquil) benzotriazoles radica en que ofrece una amplia gama de posibilidades para transformaciones sintéticas como se observa en la **tabla 1**. Existen muchas subdivisiones dependiendo del tipo de N dentro de la molécula, donde se consideran las del tipo amino (aminoalquilación), amidino-N, amido-N-(amidoalquilaciones), tioamido-N y sulfonamido-N¹, esta variedad permite construir nuevos compuestos altamente funcionalizados a condiciones suaves con buenos rendimientos y estabilidad²².

Nucleófilos	Compuestos preparados
Carbaniones inestables	Aminas primarias, secundarias y terciarias
BH_4^-	Aminas
Anión acetileno	Propargilamina
Carbanión estabilizado	Bases tipo Mannich
Reactivos aromáticos	Bencilaminas
Anión cianuro	Aminonitrilos
N-nucleófilos	Aminales
O-nucleófilos	Hemiaminales
S-nucleófilos	Hemitioaminales
P-nucleófilos	Aminometilfosfonatos
Sn-nucleófilos	A-stanilaminas

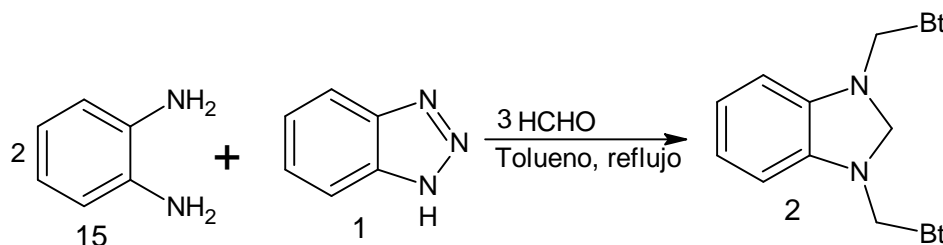
Tabla 1. Compuestos preparados a partir de N-(α -aminoalquil) benzotriazoles

1.5. Generalidades sobre 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3 dihidrobenzimidazol.

Este *N*-(α -aminoalquil) benzotriazol (**2**) es un amina sintetizado por Katritzky y colaboradores⁹ (esquema 15) en el año 1989 y descrito como el producto de una reacción de condensación tricomponente entre *o*-fenilindiamina, 1H-benzotriazol y formaldehído usando tolueno como disolvente a temperatura de reflujo y asistido por una trampa Dean Stark.

Esta molécula presenta tres carbonos amináclicos uno de los cuales hace parte del anillo benzofusionado y los otros dos se encuentran como puente entre el grupo

benzotrizolilo y el anillo benzimidazolinico. Los tres carbonos amináticos son entonces los sitios reactivos de la molécula sobre la cual se llevarían a cabo reacciones.



Esquema 14. Reacción tricomponente entre o-fenilendiamina, formaldehído y benzotriazol

En la literatura hasta el momento no se conocen estudios que muestren la reactividad de esta molécula respecto a nucleófilos y electrófilos. Por tal razón en este trabajo se pretende llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica para evaluar la reactividad química de los tres tipos de carbonos electrofílicos en la molécula usando como nucleófilo de referencia el anión cianuro.

CAPITULO 2. TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS

2.1. Difracción de rayos X

La cristalografía por difracción de rayos X de monocristal se realizó en un equipo Goniometer Xcalibur, detector: Atlas (Gemini ultra Cu) diffractometer.

2.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los espectros de RMN fueron tomados en un espectrómetro Bruker Avance 400 operado a 400.13 MHz para ^1H y a 100 MHz para ^{13}C . Se utilizaron diferentes disolventes deuterados de acuerdo a la solubilidad de la muestra y se especifican para cada caso en particular. Como referencia interna se utilizó el tetrametilsilano (TMS).

2.3. Cromatografía en capa delgada (CCD)

Se empleó como fase estacionaria sílica de la casa Merck en cromatoplasmas de 0,25 mm de espesor y diámetro de partícula de 10μ . Como eluyente se emplearon diferentes mezclas de disolventes y como agente revelador se empleó vapor de yodo.

2.4. Cromatografía en columna

Se utilizó sílica para columna cromatográfica de la casa Merck con diámetro de partícula de 0.02 mm-0.05 mm como fase estacionaria. Los eluyentes utilizados cambian dependiendo de la naturaleza de la muestra y se especifican para cada caso en particular en la parte experimental. Las columnas se empacaron siguiendo la técnica de cromatografía húmeda.

2.5. Puntos de fusión

Los puntos de fusión fueron tomados usando un aparato electrothermal 9100 y se escriben sin corregir en la parte experimental.

2.6. Espectroscopia IR-FT

Los espectros de infrarrojo se tomaron en un equipo Perkin-Elmer Paragón FT-IR, usando la técnica de empastillado con KBr.

2.7. Cálculos teóricos

Los cálculos teóricos se llevaron a cabo usando el paquete computacional Gaussian 09.

CAPITULO 3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reacción tricomponente entre 1*H*-benzotrizol, *o*-fenilendiamina y formaldehído

Método 1⁹

Se preparó una disolución adicionando 17 mmol de benzotriazol y 8.5 mmol de *o*-fenilendiamina en tolueno. A la mezcla de reacción obtenida se le adicionaron 25.5 mmoles de formaldehído y luego se sometió a agitación constante y a calentamiento durante 1 hora. Después de este tiempo se sometió a reflujo constante asistido por una trampa Dean Stark durante 16 horas, luego se retiró el disolvente a presión reducida obteniéndose un producto sólido de color amarillo, el cual fue disuelto en una mezcla caliente de dioxano/etanol 1:1, la mezcla se enfrió hasta -5°C y se formó un precipitado de color amarillo claro que fue separado por filtración al vacío. Rendimiento 12 %. Punto de fusión 172-174°C. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,97 (s); 5,17 (s); 5,37(s); 5,90 (s); 5,95 (s); 5,97(s); 6,09(s); 6,83(m); 7,30(m); 7,36(m); 7,38(m); 7,45(m); 7,51(m); 7,61(m); 7,75(m); 7,82(m); 7,93(m); 8,03(m); 8,58(m); 8,68(m) (**anexo A**).

Método 2

Se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero se variaron las siguientes condiciones; en primer lugar, se hizo un seguimiento de la reacción por CCD encontrando que el tiempo óptimo de reacción es de 22 horas. En segundo lugar, la disolución de dioxano etanol 1:1 se hizo en frío y se retiró el

sólido formado por filtración y con el fin de mejorar la pureza del sólido se recristalizó en acetato de etilo caliente, que se dejó enfriar lentamente hasta observar la formación de cristales, rendimiento 50,5%. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,96(s, 2H); 5,88(s, 4H); 6,83(m, 4H); 7,35(m, 4H); 7,43(d, $J=7,43$, 2H); 8,02(d, $J = 8,03\text{Hz}$, 2H) (**anexo B**). RMN ^{13}C δ : 60,2; 72,3; 107,7; 109,3; 118,3; 119,9; 120,8; 124,2; 127,9; 132,5; 138,8; 145,9 ppm. y de los cristales obtenidos se seleccionaron algunos para tomar difracción de rayos X^{23} por la técnica de monocristal (**anexo C**).

Datos del cristal

$z\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8$	$V=1828,85(8)\text{\AA}^3$
$\text{Mr}= 382,4$	$T=120\text{K}$
Monoclinic, $P2_1/c$	Cu $\text{K}\alpha$ Radiation
$a=9,0037(2)$	$\mu=0,72\text{mm}^{-1}$
$b= 11,5733 (3)$	$0,33 \times 0,17 \times 0,06 \text{ mm}$
$c=18,0167 (4)$	$R_{\text{int}}=0,040$
$B=103,056 (2)$	
$Z = 4$	

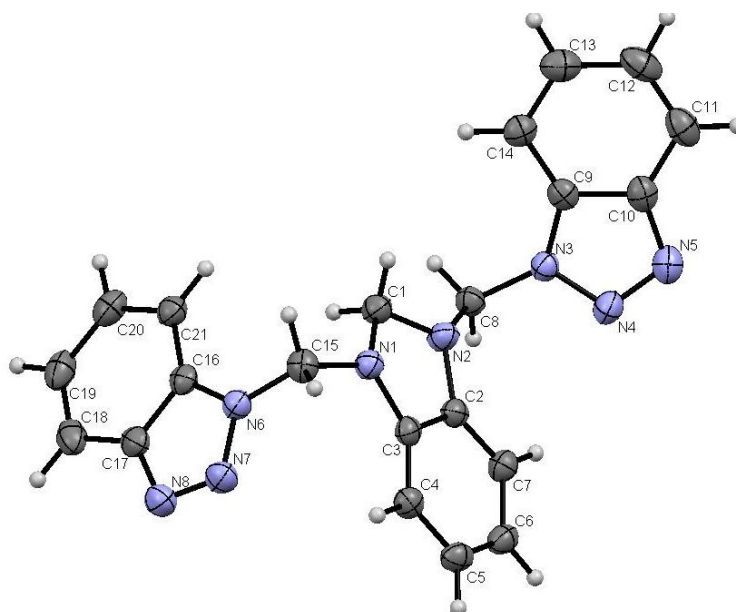


Figura 3. Estructura hallada por difracción de rayos X

Los líquidos de filtrado en el método 1 se dejaron evaporar lentamente y se observó la formación de un sólido que se analizó por RMN de ^1H y ^{13}C y se identificó como 1-hidroximetil-benzotriazol (**18**), punto de fusión 147-148°C. Espectro de RMN ^1H tomado a (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3,37(s, 1H); 6,03(s, 2H) 7,43(t, J=8,1Hz, 1H); 7,59(t, J=8,1Hz, 1H); 7,92(d, J=8,3Hz, 1H); 8,07(d, J=8,4Hz, 1H). Espectro de RMN ^{13}C δ : 70,69; 111,4; 119,53; 124,57; 127,83; 132,75; 145,97. (**Anexo D**).

3.2. Reacción de sustitución nucleofílica de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol frente a ión cianuro

3.2.1. Reacción en metanol a temperatura ambiente

Se preparó una disolución de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol (1,3mmol) en metanol caliente a la cual se le adicionó una disolución de KCN (2,60mmol) en metanol y se sometió a agitación constante durante 8 horas a temperatura ambiente haciendo chequeos constantes por cromatografía en capa delgada hasta desaparición total del aminorado. El disolvente de reacción se retiró por destilación a presión reducida hasta la obtención de un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna. Así se obtuvo un compuesto que se identificó como 1,3-bis(cianometil)2,3-dihidrobenzimidazol (**22**). Rendimiento 75%. Punto de fusión 89-91°C soluble en cloroformo, metanol, acetato de etilo y benceno, insoluble en agua.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,11 (s, 4H, N- CH_2 -CN); 4,65 (s, 2H, N- CH_2 -N); 6,66 (dd, $J_1=5,6$, $J_2=3,1$ Hz, 2H); 6,92 (dd, $J_1=5,6$ Hz, $J_2=3,1$, 2H)(**anexo E**).

Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 36,4 (N-CH₂-CN); 74,8 (N-CH₂-N); 108,7; 114,2 (-CN); 122,0; 139,2 ppm (**anexo F**).

3.2.2. Ensayo de estabilidad de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol en metanol

El ensayo de estabilidad fue llevado a cabo disolviendo (0.78 mmol) del 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol en 10 mL de metanol y dejando en agitación constante a temperatura ambiente haciendo seguimiento por CCD cada 6 horas durante 96 horas. Transcurrido este tiempo se observó la formación de los siguientes productos.

1-(metoximetil)-1H-benzimidazol (25) Compuesto de color amarillo oscuro con aspecto resinoso soluble en cloroformo, metanol, y dioxano, rendimiento 31,4%. El espectro de RMN ^1H tomado a (400MHz, CDCl_3) mostró las siguientes señales: δ : 3,30(3H,s); 5,50(2H,s); 7,33(2H,m); 7,54(dd, $J_1=6,2$, $J_2=2,6$ Hz, 1H); 7,83(dd, $J_1=6,2$, $J_2=2,6$ Hz, 1H); 8,0(1H,s)(**anexo I**).

1H-Benzotriazol (1) Compuesto de color blanco con punto de fusión 97-99°C

3.2.3. Reacción en metanol a temperatura de ebullición.

Se preparó una disolución de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol (1,30mmol) en 20 mL de metanol a la cual se le adicionó una disolución con 0,170 g (2,60 mmol) de KCN en 10 mL de metanol. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de ebullición del metanol con agitación constante durante 3 horas. A la mezcla obtenida se le retiró el disolvente a presión

reducida obteniendo un crudo de reacción resinoso de color amarillo oscuro, que luego se disolvió en una mezcla benceno/acetato de etilo 9:1 precipitando un sólido que se determinó como benzotriazolato de potasio. La solución obtenida se sometió a purificación por cromatografía de columna usando como fase móvil mezclas variables de benceno/acetato de etilo. De esta reacción se obtuvieron los siguientes productos;

1-metoximetil-1H-benzimidazol (25): Rendimiento 8%, Los datos del producto se describen en la sección 3.2.2.

1-(cianometil)-1H-benzotriazol (27): Compuesto de color Amarillo de aspecto resinoso soluble en cloroformo, metanol, acetato de etilo y etanol, rendimiento 40,24 %. El espectro de RMN ^1H tomado a (400MHz, CDCl_3) mostro los siguientes desplazamientos: δ : 6,20(s, 2H); 7,56(m, 2H); 7,77(d, J=8,3Hz 1H); 8,08(d, J=8,4 1H), (**anexo G**) espectro de RMN ^{13}C δ : 29,8; 110,1; 115,1; 119,9; 124,6; 126,1; 128,1; 132,7(**anexo H**).

1,3-bis(cianometil)2,3-dihidrobenzimidazol (22): Rendimiento 7%. Los datos del producto se describen en la sección 3.2.2.

N^1, N^2 -bis(metoximetil)-1,2-diaminobenceno (31): Compuesto de aspecto resinoso soluble en cloroformo, metanol, acetato de etilo y dioxano. Rendimiento 22,16%. El espectro de RMN ^1H tomado a (400MHz, CDCl_3) mostró las siguientes señales δ : 3,37(s, 6H); 5,31(s, 4H); 6,71(s, 2H); 7,38(t, J = 7,1Hz, 2H); 7,52(t, J =7,1Hz, 2H) (**anexo J**). Espectro RMN ^{13}C δ : 56,4; 72,5; 108,9; 122,4; 128,3 (**anexo K**)

1-(1*H*-benzimidazol-1-il-metil)-1*H*-benzotriazol (24): Rendimiento 5%. Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 6,95(s,2H); 7,31(t, J=7,6Hz,1H); 7,35(t, J=8,1Hz, 1H); 7,40(t, J=7,6Hz, 2H); 7,50(d, J=8,1Hz, 1H); 7,52(t, J=8,1, 1H); 7,70(d, J=7,6Hz, 1H); 7,78(d, J=7,6Hz, 2H); 8,08(d, J=8,1Hz, 1H); 8,25(s, 1H).

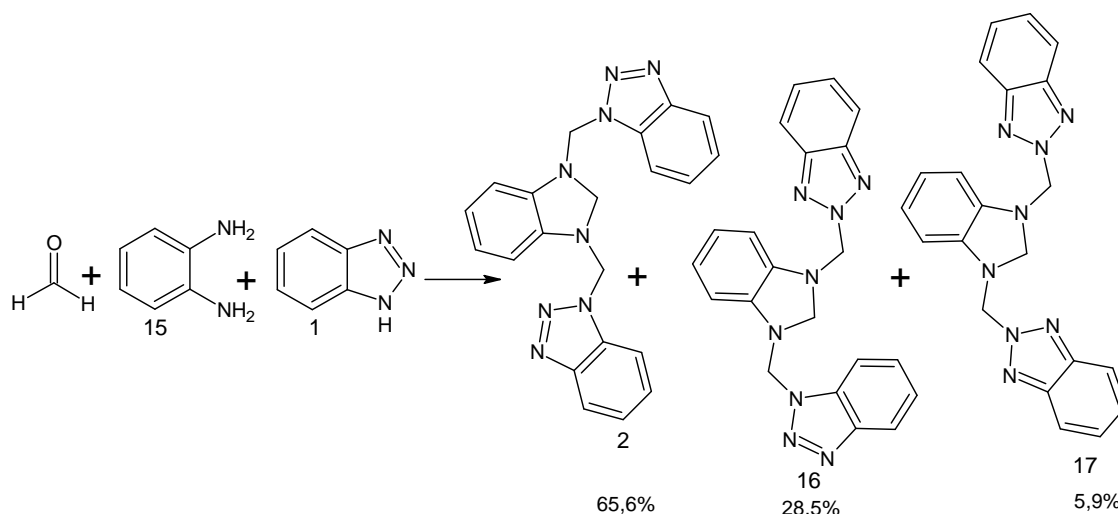
CAPITULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Reacción tricomponente entre 1*H*-benzotriazol, *o*-fenilendiamina y formaldehído.

Para realizar la síntesis de 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3 dihidrobenzimidazol, inicialmente se siguió la metodología descrita en la literatura⁹ que consiste básicamente en hacer una mezcla tricomponente²⁴ de 1*H*-benzotriazol, *o*-fenilendiamina y formaldehído en tolueno caliente; la reacción se sometió a reflujo constante durante 16 horas asistida con una trampa Dean Stark que permite retirar el agua generada a medida que transcurre la condensación, con esta metodología una vez retirado el disolvente a presión reducida se obtuvo un sólido amarillo, que luego se redisolvió en una mezcla dioxano/etanol 1:1 en caliente que al enfriarse a -5°C generó un sólido que era el producto esperado; el rendimiento obtenido fue de apenas un 12 %, el cual es bajo teniendo en cuenta que se retiró el agua a medida que transcurre el proceso para evitar la hidrólisis del amina.

El crudo de reacción así obtenido se analizó por resonancia magnética nuclear de protón observando que además de las señales que están descritas por Katritzky y colaboradores⁹ para el isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol (**2**) aparecen otras señales que permitieron evidenciar la mezcla de los tres isómeros generados por la tautomería que presenta el benzotriazol en solución (esquema 17). La identificación de los tres isómeros se hizo con base en la zona alifática del espectro de RMN ¹H donde aparecen 7 señales. En primer lugar el isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol (**2**) se

identificó por las señales en 4,97(N-CH₂-N) y en 5,90(N-CH₂-Bt¹), el isómero 1-(benzotriazol-1-il-metil)-2-(benzotriazol-2-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol (**16**) por las señales en 5,17(N-CH₂-N), 5,95(N-CH₂-Bt¹) y 5,97(N-CH₂-Bt²) y el isómero 1,3-bis(benzotriazol-2-il-metil)-2,3 dihidrobenzimidazol(**17**) se identificó por las señales en 5,37 (N-CH₂-N) y 6,09 (N-CH₂-Bt²).



Esquema 15. Productos obtenidos por reacción tricompone

Las diferencias en las señales para los metilenos puente entre el anillo benzimidazolinico y el benzotriazol se debe principalmente a un efecto inductivo que depende de la posición por la cual se une el benzotriazol, así el mayor efecto inductivo²⁵ se produce cuando el benzotriazol se une por la posición 2 generando una mayor desprotección y por ello las señales en el espectro de RMN ¹H aparecen a un campo más bajo en comparación con los protones de los metilenos cuando la unión del benzotriazol es por la posición 1. Las cuatro clases de señales se observan en la ampliación de la zona alifática del espectro de RMN ¹H para la mezcla de isómeros (**figura 4a**).

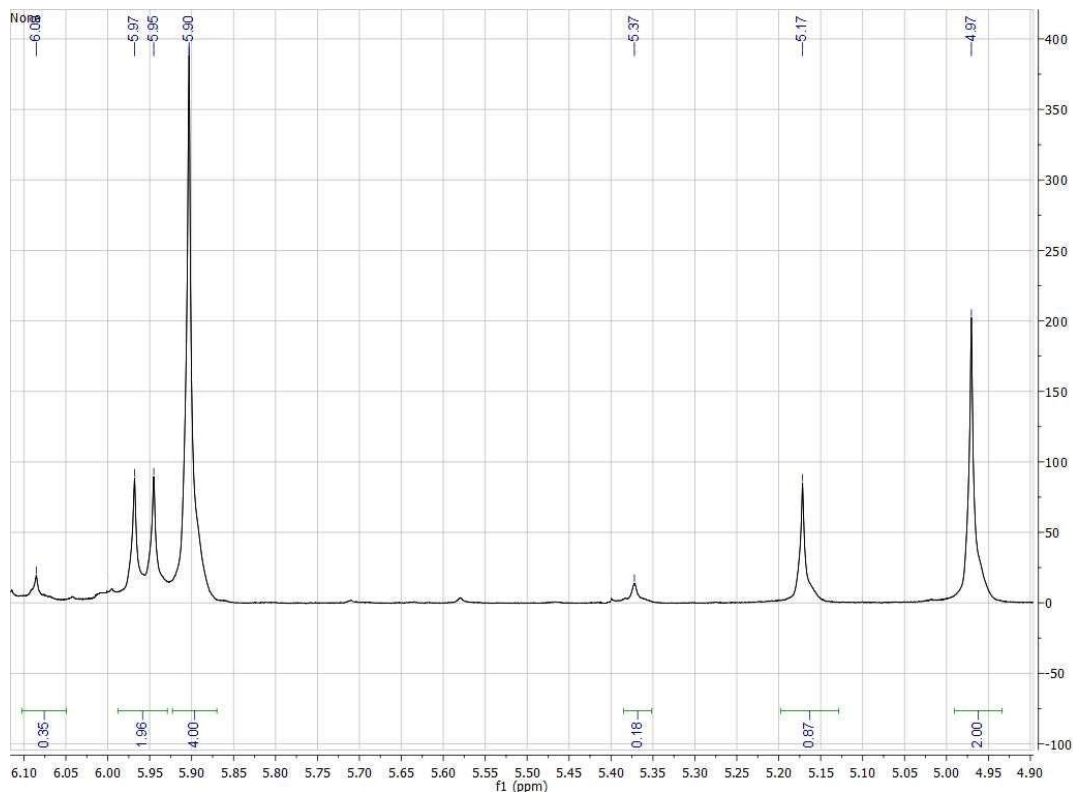


Figura 4a. Ampliación de la zona alifática del espectro RMN ^1H para la mezcla de isómeros

Al evaluar los valores de las integrales para los protones de los metilenos del anillo benzimidazolidínico en los tres isómeros se pudo estimar la composición relativa de la mezcla. Así se tiene que la composición es del 65,6% para el isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol(**2**), 28,5% del isómero 1-(benzotriazol-1-il-metil)-2-(benzotriazol-2-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol(**16**) y 5,9% del isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-2-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol(**17**); estos resultados son consistentes con otros estudios hechos con sistemas similares en disolventes polares y polares próticos que dan la posibilidad de isomerización en solución, de igual manera se confirma la existencia del isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol(**2**) como isómero mayoritario en la reacción de síntesis.

Los cálculos teóricos de las energías para los tres isómeros fueron realizados usando el software Gaussian 98 mostrando que hay diferencia entre los valores de energía siendo el más estable el isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol (**2**). Con respecto a este isómero, el isómero 1-(benzotriazol-1-il-metil)-2-(benzotriazol-2-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol(16) presenta una diferencia de energía de 168,2 kcal/mol y el isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-2-il-metil)-2,3 dihidrobencimidazol (**17**) una diferencia de energía de 168,6 kcal/mol, esta tendencia ha sido observada previamente en otros ejemplos reportados en la literatura²⁶ para compuestos del tipo N-sustituidos con benzotriazol.

Con base en estos resultados, se planteó hacer un seguimiento de la reacción por CCD en el tiempo encontrando que transcurridas las 16 horas recomendadas en la metodología original, además de los productos de reacción también se encontraban en la mezcla parte de los reactivos de partida como Benzotriazol y *o*-fenilendimina lo cual indicó que en un tiempo de 16 horas la reacción era incompleta. De acuerdo con lo anterior y buscando mejorar el rendimiento se hicieron ensayos con varios tiempos de reacción con los cuales se pudo determinar que transcurridas 22 horas y con la estequiometría planteada en la parte experimental la conversión de reactivos a productos era completa. Una vez terminada la reacción y retirado el disolvente, el sólido obtenido no se redisolvió en la mezcla dioxano/etanol 1:1 en caliente sino más bien se aplicó en frío de tal manera que solo se disolviera las impurezas que le daban un color amarillo oscuro. De esta forma se obtuvo un sólido con las mismas características del sólido obtenido siguiendo la metodología original propuesta por Katritzky y

colaboradores, pero, con mayor rendimiento y de mejor aspecto. Adicional a los cambios hechos al procedimiento descrito en la literatura y buscando aislar el isómero mayoritario, se procedió a llevar a cabo la cristalización de la mezcla en varios disolventes encontrando que en acetato de etilo se formó un único producto cristalino que se identificó como 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3 dihidrobenzimidazol (**2**) como lo muestra la ampliación del espectro de RMN ^1H en la zona alifática (**figura 4b**).

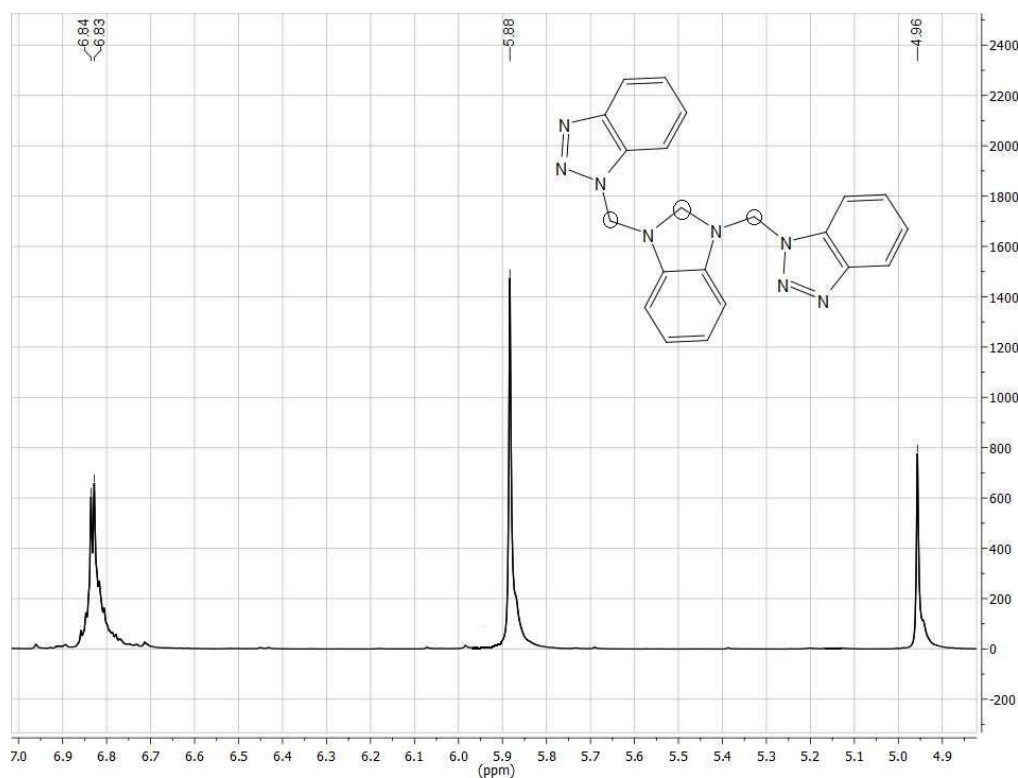


Figura 4b. Ampliación de la zona alifática del espectro RMN ^1H del isómero mayoritario

Después de confirmar que las modificaciones hechas a la metodología original conducían al isómero mayoritario, se realizaron ensayos para cuantificar el rendimiento encontrando que este había mejorado de un 12% (metodología

original) a un 50,5% cuando el tiempo de reacción fue de 22 horas y las impurezas se retiraron con una mezcla dioxano/etanol 1:1 en frío (tabla 2).

Métodos	Tiempo(h)	Rendimiento	Producto
Metodología Katritzky y Col (método 1)	16	15%	Mezcla de isómeros
Metodología modificada (método 2)	22	50,5%	Isómero mayoritario

Tabla 2. Comparación entre los métodos 1 y 2

Debido a las características de los cristales fue posible hacer el análisis de difracción de rayos X por la técnica de monocristal, una inspección inicial de los resultados muestra una molécula simétrica lo que resultó congruente con la simplicidad en las señales observadas en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón para el isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3 dihidrobenzimidazol (**2**).

Los cristales de 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol presentan geometría cristalina Z_4 que indica la existencia de cuatro moléculas por cada celda unitaria estabilizada por una interacción C—H... π (**anexo C**) entre el C15 que corresponde al carbono aminálico y el nitrógeno 3 (**figura 5**) del grupo benzotriazolilo. La estructura cristalina muestra los grupos benzotriazolilo en posición *anti* con respecto al plano del anillo benzimidazolinico lo cual puede ser explicable por interacciones estereoelectrónicas²⁷ generadas en 1,1 y 1,2' diaminas vecinales²⁸ debido a la presencia de pares electrónicos libres sobre los nitrógenos. Este tipo de interacción se conoce como “efecto orejas de conejo”²⁹ que consiste básicamente en una disposición espacial de los pares electrónicos libres buscando adoptar una conformación de mínima interacción³⁰, es decir que la

posición *anti* para los pares electrónicos libres y para los anillos de benzotriazolilo es la de mínima interacción con máxima estabilidad (ver figura 5).

Átomos	Distancias (Å)
N2—C1	1,4461
N1—C15	1,4307
N2—C8	1,4286
N3—C8	1,4629
N1—C1	1,4619
N3—C8	1,4626
N6—C15	1,4635
Ángulos de enlace	
C1—N1—C3	108,3°
C1—N2—C2	109,6°
N1—C15—N6	115,45°
N2—C8—N3	112,07°

Tabla 3. Distancias de enlace y ángulos de enlace

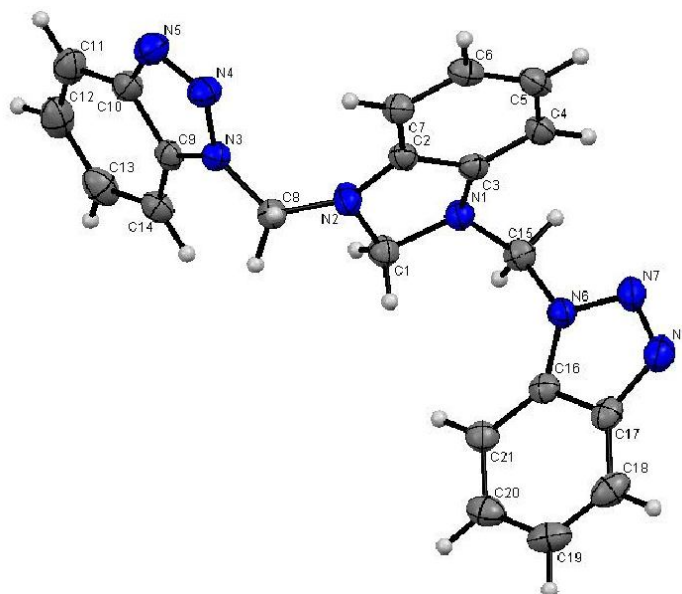


Figura 5. Diagrama ORTEP de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol

Otro aspecto interesante de los resultados de la difracción de rayos X tiene que ver con la disminución de la longitud de enlace entre N1—C1(1,4619 Å), N1—C15(1,4307 Å) y N2—C8(1,4286 Å) con respecto al valor estándar de una longitud

de enlace C—N (1,469 Å)³⁰ y un alargamiento de los enlaces N3—C8(1,4626 Å), N6—C15(1,4635 Å) (**ver tabla 3**), lo cual pone en evidencia la presencia un segundo efecto estereoelectrónico sobre las funciones aminácicas de la molécula conocida en la literatura como efecto anomérico³¹, que tiene como consecuencia el alargamiento y/o acortamiento de los enlaces por la interacción de los pares electrónicos libres del nitrógeno con un orbital antienlazante de un carbono adyacente en este caso del carbono aminácico. Este efecto anomérico descrito anteriormente es importante en el caso de los metilenos puente entre el anillo benzimidazolínico y el benzotriazolilo ya que puede influir en la reactividad del grupo benzotriazolilo dada la mayor longitud de enlace entre este y el carbono metilénico puente. Adicionalmente se observó a partir de los datos de la difracción de rayos X una distorsión de los ángulos de enlace C—N—C entre los átomos C1—N1—C3 = 108,3° y C1—N2—C2 = 109,6° (**ver tabla 3**) que le confieren un carácter sp^2 a los nitrógenos 1 y 2(**figura 5**) del anillo benzimidazolínico y como consecuencia este presenta una disposición casi plana.

De la disolución del filtrado de la síntesis al dejar evaporar lentamente el disolvente, se obtuvo un segundo compuesto sólido de color blanco soluble en la mayoría de disolventes orgánicos que se identificó como 1-hidroximetil-benzotriazol(**16**). Este producto se analizó por RMN ¹H observando las siguientes señales: Un singulete en 3,37ppm que integró para un protón se asignó al hidrógeno del grupo hidroxilo, una segunda señal de multiplicidad singulete en 6,03 ppm que integró para dos protones se asignó a los hidrógenos sobre el carbono hemiaminal N—CH₂—OH (**figura 6**). En la zona aromática se observaron

cuatro señales: La primera señal en 7,43 ppm de multiplicidad triplete integró para un protón y se asignó al hidrógeno sobre el carbono 7 (**figura 6**); una segunda señal en 7,59 ppm de multiplicidad triplete que integró para un protón se asignó al protón sobre el carbono C8 (**figura 6**); por último se encontraron dos señales con multiplicidad doblete que integraron cada una para un protón. La primera en 7,91ppm se asignó al protón sobre el carbono C6 (**figura 6**) y la segunda a 8,06 ppm se asignó al protón sobre el carbono C9 (**figura 6**). Con los datos extraídos del espectro y por comparación con los reportados en la literatura³² se corroboró la identidad del producto.

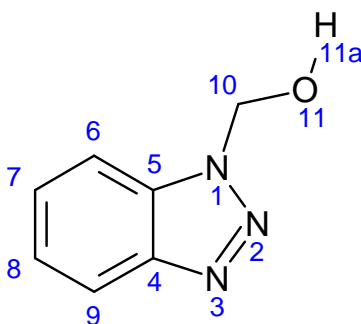
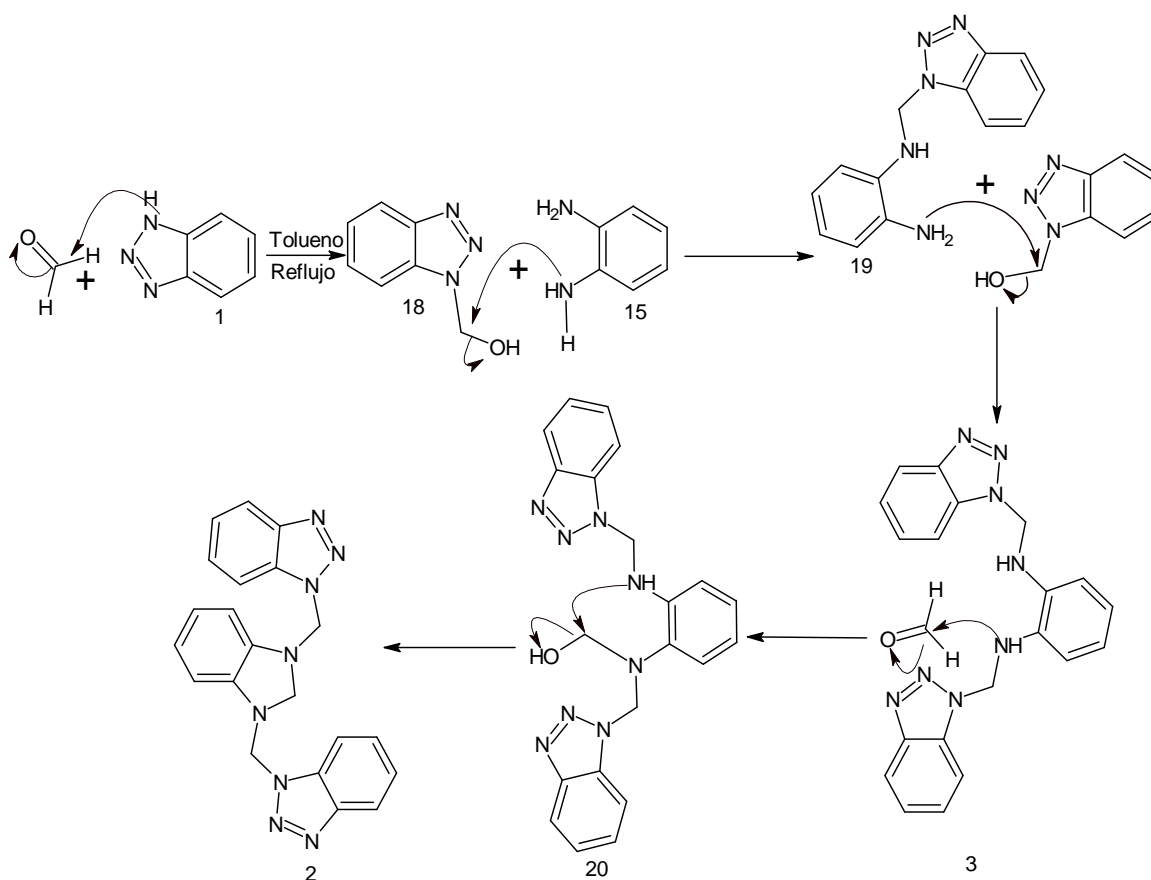


Figura 6. Estructura de 1-hidroximetil-benzotriazol (18)

El hallazgo de 1-hidroximetil-benzotriazol (**18**) en el proceso de síntesis permitió plantearlo como un posible intermediario en las etapas de reacción. Tomando esto como evidencia y dadas las características apolares del disolvente usado en la reacción se propuso que la secuencia de reacciones (**esquema 16**) inicia con la formación de este producto por adición nucleofílica del 1*H*-benzotriazol(1) al formaldehído para formar 1-hidroximetil-benzotriazol (**18**), este intermediario contiene un carbono hemiaminámico mucho más polarizado y con carácter

electrofílico que facilita un ataque nucleofílico por parte la *o*-fenilendiamina (**15**) presente en el medio de reacción formando así el intermediario **19**, con un grupo amino disponible para hacer un segundo ataque nucleofílico sobre el carbono emiaminalico de **16** y formar el aminal **3** que es un compuesto estable. Dadas las condiciones anhidras del medio de reacción, la temperatura y la presencia de formaldehído en exceso en el medio, se favorece un ataque nucleofílico de los grupos amino de **3** al formaldehído para formar inicialmente una metilolamina **20** y luego por un ataque nucleofílico intramolecular se produce el cierre del anillo que conduce a la formación de **2**.



Esquema 16. Posibles etapas de reacción entre *o*-fenilendiamina, 1*H*-benzotriazol y formaldehído

4.2. Reactividad de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol.

Para hacer el estudio de la reactividad de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol primero se tuvo en cuenta que la molécula presenta en su estructura tres carbonos aminalicos polarizados, uno que hace parte del anillo benzimidazolinico, y los otros dos metilenos que están como puente entre el benzotriazol y el anillo benzofusionado los cuales se espera sean altamente electrofílicos dada la presencia del benzotriazol. Para confirmar lo anterior se estableció el nivel de polarización de estos metilenos mediante el cálculo teórico en fase gaseosa de las densidades de carga atómica de Mulliken³³ empleando el software Gaussian³⁴ 98. Estos cálculos mostraron que los metilenos puente al benzotriazol (**C8 y C15**) presentan densidades de carga equivalentes y de menor valor que la densidad de carga sobre el carbono aminalico que cierra el anillo benzimidazolinico (**C1**) (tabla 4).

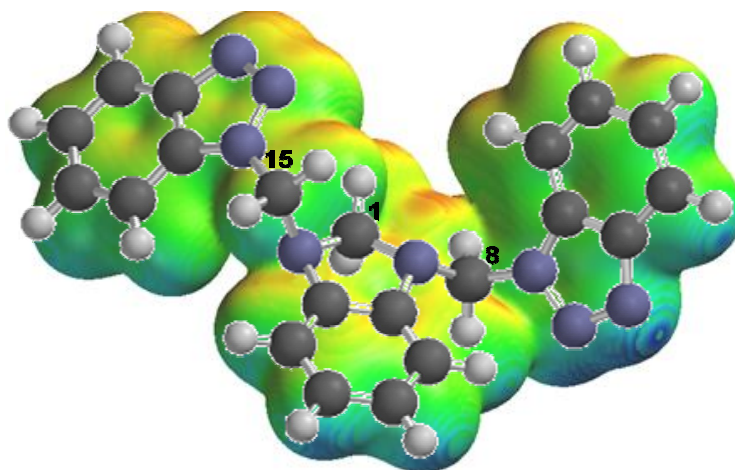


Figura 7. Diagrama de densidades electrónicas de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol

Carbono	Densidad de carga
C8	0,109176
C15	0,098363
C1	0,138611

Tabla 4. Densidades de carga sobre carbonos amináticos

Debido a la presencia de estos sitios electrofílicos en la molécula, se planteo hacer reacciones de sustitución nucleofílica con el ion cianuro. El ión cianuro es un nucleófilo bastante recurrente en este tipo de trabajos ya que se caracteriza por tener un valor de dureza de 5,1 en la escala de Swain y Scott³⁵ y 6,70 en la escala de Pearson¹⁷, estos valores muestran un nucleófilo de dureza intermedia comparada con otros nucleófilos como el ion yoduro que presenta un valor de 7,42 en la escala de Pearson y se considera que tiene una alta capacidad nucleofílica³⁶, también es un nucleófilo que presenta un efecto alfa³⁷ debido a que tiene un heteroátomo con pares de electrones libres³⁸ y mas electronegativo que el carbono³⁹. Las características anteriormente descritas son determinantes para establecer cuáles metilenos son más activos hacia una reacción de sustitución nucleofílica preferencialmente.

4.2.1. Reacción de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol con ion cianuro

Por las características de solubilidad de los reactantes y los diferentes disolventes recomendados en la literatura se planteó llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica en metanol que es un disolvente polar prótico y eventualmente podría estabilizar la carga generada si la reacción transcurriera por un mecanismo polar.⁴⁰

El seguimiento por CCD a temperatura ambiente permitió establecer que la reacción en metanol como disolvente transcurre completamente en un tiempo de 8 horas y conduce a la formación de un producto de color amarillo que fue purificado por cromatografía en columna y se identificó como 1,3-bis(cianometil)2,3-dihidrobenzimidazol(**22**) con un rendimiento del 75%. El espectro de RMN ^1H del producto obtenido presentó dos señales en la región alifática: Una primera señal en 4,11ppm que integró para cuatro protones se asignó a los hidrógenos de los metilenos puente entre el grupo nitrilo y el anillo benzimidazolínico($\text{N-CH}_2\text{-CN}$) (**figura 8**) que por la simetría de la molécula aparecen como un singulete, la segunda señal en la región alifática en 4,65 ppm de multiplicidad singulete integró para dos protones y se asignó a los hidrógenos sobre el metileno del anillo benzimidazolínico ($\text{N-CH}_2\text{-N}$) (**figura 8**). En la región aromática se observaron dos grupos de señales, una en 6,66 ppm que integró para dos protones y otra en 6,92 ppm que integró para dos protones que son características para sistemas de acoplamiento AA'BB' . En el espectro de RMN ^{13}C se encontraron un total de 6 señales, dos de ellas en la zona alifática (36,4 y 74,8 ppm) que se asignaron a los carbonos metilénicos puente entre el grupo ciano y el anillo benzimidazolínico (**figura 8**) y la otra señal del metileno del anillo benzimidazolínico respectivamente, una señal a 114,2 ppm se asignó a carbonos del grupo nitrilo, y las tres señales restantes (108,7; 122,0 y 139,2 ppm) fueron asignadas a carbonos aromáticos(C_6 y C_9), (C_7 y C_8), (C_4 y C_5) respectivamente (**figura 8**).

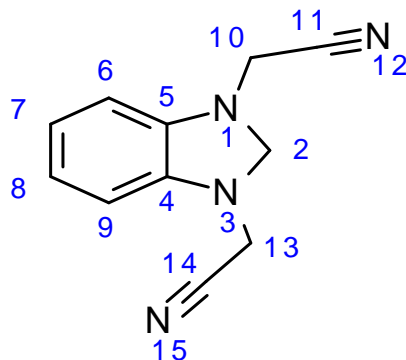
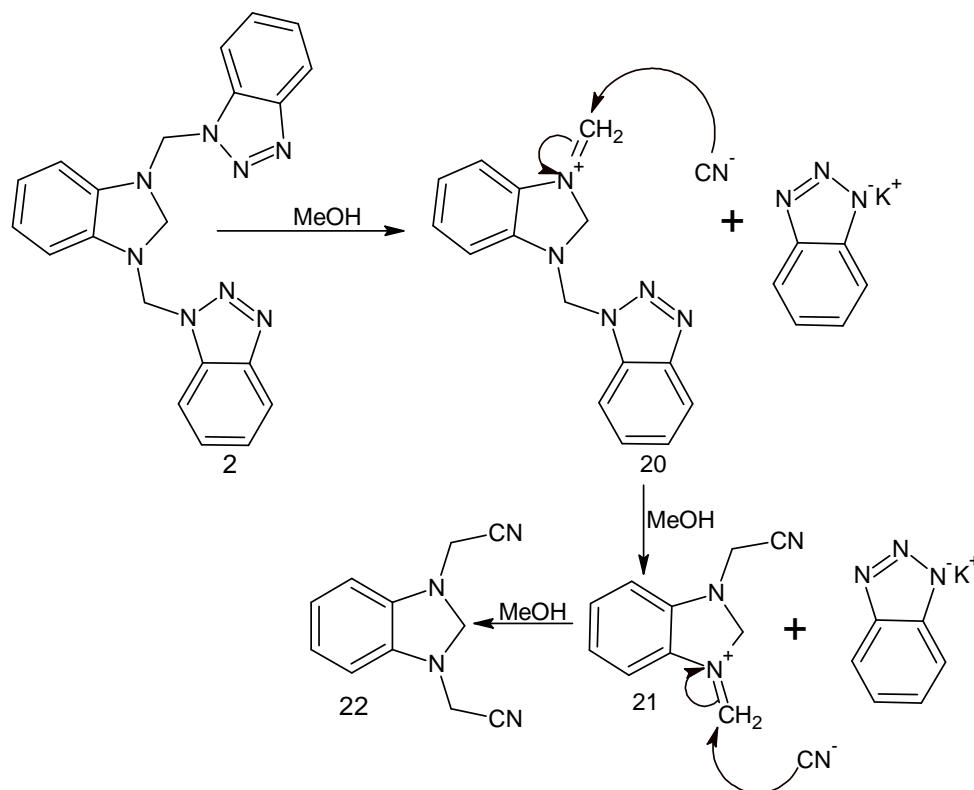


Figura 8. Estructura de 1,3-*bis*(cianometil)-2,3-dihidrobenzimidazol (**22**)

De acuerdo a las propiedades físicas y espectroscópicas, el compuesto mayoritario corresponde a un producto de sustitución nucleofílica del grupo benzotriazolilo en el aminorado de partida actuando el benzotriazol como buen grupo saliente. La formación del anterior producto involucra un mecanismo polar que inicia con la ionización y salida de un grupo benzotriazolilo del aminorado **2** para obtener el intermediario catiónico **20** susceptible de ser atacado nucleofílicamente por una unidad de ion cianuro y luego por una segunda ionización y salida del segundo benzotriazolilo se obtiene un nuevo intermediario catiónico **21** que sufre ataque nucleofílico por una segunda unidad de cianuro para completar la doble sustitución y obtener así el producto estable **22**.



Esquema 17. Reacción de 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobencimidazol frente a ion cianuro.

Con el fin de evaluar la posible reacción de solvólisis con metanol se planteó hacer un ensayo de estabilidad del amina a temperatura ambiente y su influencia en una posible reacción de sustitución nucleofílica sobre los dos grupos benzotriazolilo. Este ensayo permitió establecer que a las primeras 8 horas de reacción no se aprecia la formación de producto alguno, pero un seguimiento posterior permitió establecer que a las 48 horas aparecen los primeros productos y solo hasta en un tiempo de 96 horas se observó la desaparición total del amina.

Los productos formados se aislaron y purificaron por cromatografía en columna encontrando que uno de ellos corresponde a benzotriazol, y un segundo producto mayoritario se analizó por RMN de ^1H y se identificó como 1-(metoximetil)-1*H*-

benzimidazol (**27**), el espectro muestra dos señales en la región alifática, la primera señal en 3,30 ppm de multiplicidad singulete integró para tres protones y se asignó a hidrógenos del grupo metoxilo y la segunda señal en 5,5 ppm de multiplicidad singulete con integral para dos protones se asignó a los hidrógenos del metileno puente entre el grupo metoxilo y el anillo benzimidazolínico N-CH₂-O-CH₃ (**figura 9**). En La zona aromática se observaron señales en 7,34 ppm como multiplete con integral para dos protones y se asignó a los hidrógenos sobre los carbonos C7 y C8 (**figura 9**) del anillo benzimidazolínico, una segunda señal a 7,54 ppm de multiplicidad doble doblete que integró para un protón fue asignada al hidrógeno sobre carbono C6 (**figura 9**) y debido a la asimetría de la molécula una última señal en la zona aromática en 7,83 ppm de multiplicidad doble doblete que integró para un protón se asigno al hidrógeno sobre el carbono C9 (**figura 9**). Para el protón sobre el carbono que cierra el anillo benzimidazolínico (C2) (**figura 9**) fue asignada una señal desplazada a campo bajo en 8,0 ppm de multiplicidad singulete, esto debido a la cercanía con el doble enlace N=C del sistema heterocíclico que genera una fuerte desprotección.

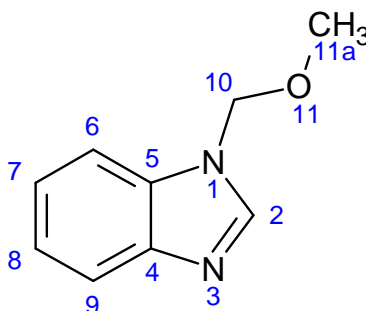


Figura 9. Estructura de 1-(metoximetil)-1*H*-benzimidazol (**25**)

De acuerdo al rendimiento obtenido de la reacción en metanol a temperatura ambiente y para evaluar el efecto del aumento de la temperatura, se planteó llevar a cabo la reacción a temperatura de ebullición del disolvente encontrando que después de tres horas la reacción es completa. Es evidente que el incremento de la temperatura mejoró el tiempo de reacción del amina pero contrario a lo esperado además de formarse el producto de disustitución 1,3-*bis* (cianometil)-2,3-dihidrobenzimidazol con bajo rendimiento (comparado con la reacción a temperatura ambiente), también se obtienen otros productos debido a reacciones laterales que se presentan con el disolvente, lo cual es evidente en primer lugar por la obtención de 1-(metoximetil)-1*H*-benzimidazol (**25**) con buen rendimiento.

Además de los productos anteriormente mencionados, se obtuvieron otros tres productos que se separaron por cromatografía en columna y se identificaron de acuerdo al siguiente análisis: Un producto de baja polaridad que se identificó como 1-(cianometil)-1*H*-benzotriazol (**27**). El espectro de RMN ¹H presenta una señal en la región alifática de multiplicidad singulete en 6,20ppm que integró para dos protones y se asignó para los hidrógenos del metileno puente a un grupo ciano (Bt-CH₂-CN) (**figura 10**); en la zona aromática aparecen tres señales la primera como multiplete en 7,56 ppm con integral para dos protones que se asignó a los hidrógenos sobre los carbonos C7 y C8 (**figura 10**) del anillo de benzotriazol, que a pesar de no ser equivalentes debido a la cercanía en las señales, estas aparecen solapadas y como un solo grupo de señales. La segunda señal de multiplicidad doblete en 7,77ppm con integral para un protón, se asignó al

hidrógeno sobre el carbono C6 (**figura 10**) y finalmente una señal en 8,08 ppm de multiplicidad doblete fue asignada al hidrogeno sobre el carbono C9 (**figura 10**). El espectro de RMN ^{13}C muestra un total de 8 señales; una primera señal en la zona alifática en 29,8 ppm se asignó para al carbono metilénico C10 (**figura 10**). En la zona aromática aparecen seis señales que se ajustan al sistema aromático del benzotriazol.

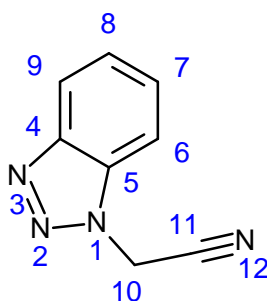


Figura 10. Estructura de 1-(cianometil)-1H-benzotriazol (27)

Otro producto muy polar generado de la reacción se identificó como N^1, N^2 -bis(metoximetil)-1,2-diaminobenceno⁴¹ (**31**), el espectro de RMN ^1H presenta un total de dos señales en la región alifática; La primera señal de multiplicidad singulete aparece en 3,37ppm con integral para 6 protones y se asignó a los hidrógenos de los grupos metoxilo, una segunda señal en 5,31ppm de multiplicidad singulete fue asignada a los hidrógenos de los metilenos puente entre los grupos metoxilo y los nitrógenos de la diamina (**figura 11**). En 6,71ppm con integral para dos protones se observó una señal de multiplicidad singulete que se asignó por su desplazamiento a los hidrógenos sobre los nitrógenos de la diamina (**figura 11**). En la zona aromática aparecen dos señales; la primera señal en 7,38ppm y la segunda en 7,52ppm cada una con integral para dos protones característico de un sistema de acoplamiento AA'BB' (**figura 11**). En el espectro

de RMN ^{13}C por la simetría de la molécula solo se observaron 5 señales, como se esperaba para la región alifática en 56,4 ppm aparece la primera señal que fue asignada a los carbonos de los grupo metoxilo C10 y C14 (**figura 11**) y una segunda señal en la región alifática en 72,5 ppm se asignó a los carbonos metilénicos C8 y C12 (**figura 11**). En la zona aromática solo aparecen tres señales, una primer señal en 108,9 ppm se asigno a los carbonos C4 y C5 (**figura 11**), la segunda señal en 122,4 ppm se asigno para los carbonos C3 y C6 (**figura 11**) y la última señal en 128,3 fue asignada para los carbonos C1 yC2 (**figura 11**).

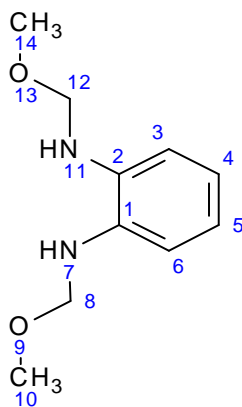
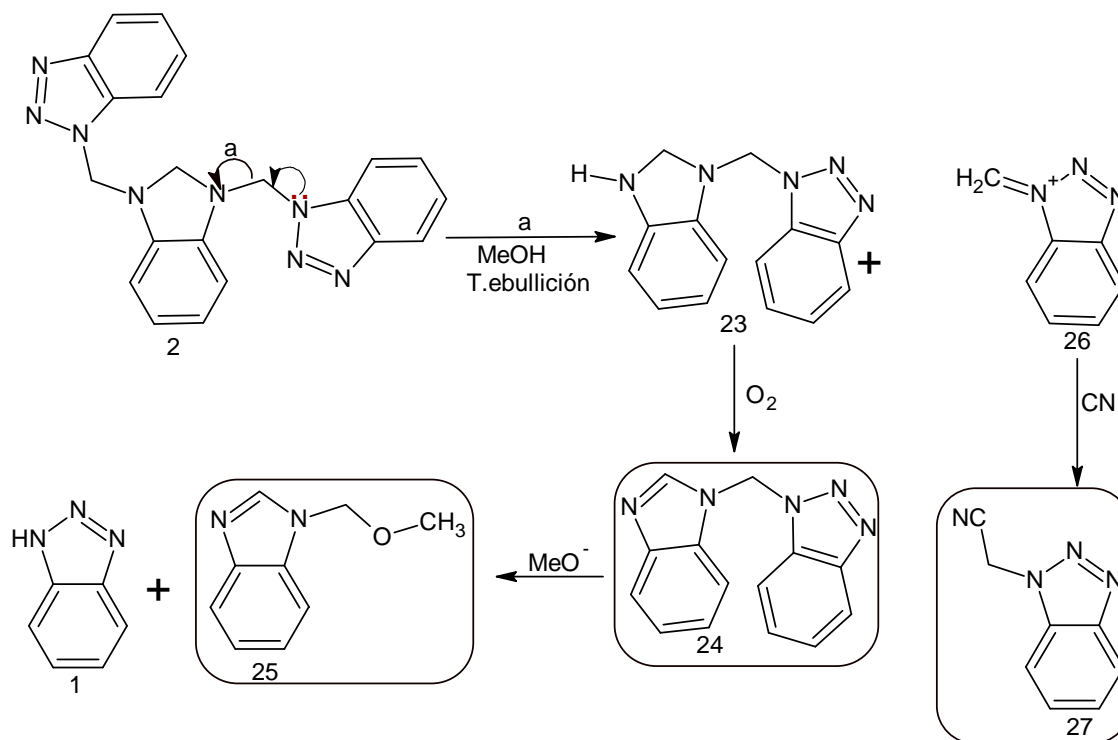


Figura 11. *N*¹,*N*²-bis(metoximetil)-1,2-diaminobenceno (31)

El último producto obtenido de esta reacción se identificó como 1-(1*H*-benzimidazol-1-il-metil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol el cual ya había sido sintetizado y reportado en la literatura por Rivera y colaboradores⁴².

Tomando como evidencia los resultados encontrados para la reacción a temperatura de ebullición del disolvente y a temperatura ambiente se propone una secuencia de reacciones (**esquema 18**) que nos muestra dos posibles rutas **a** y **b** que dependen de la disociación inicial del grupo benzotriazolilo. Así, si la disociación inicial se da a través de la ruta **a** se forma un anión que posteriormente

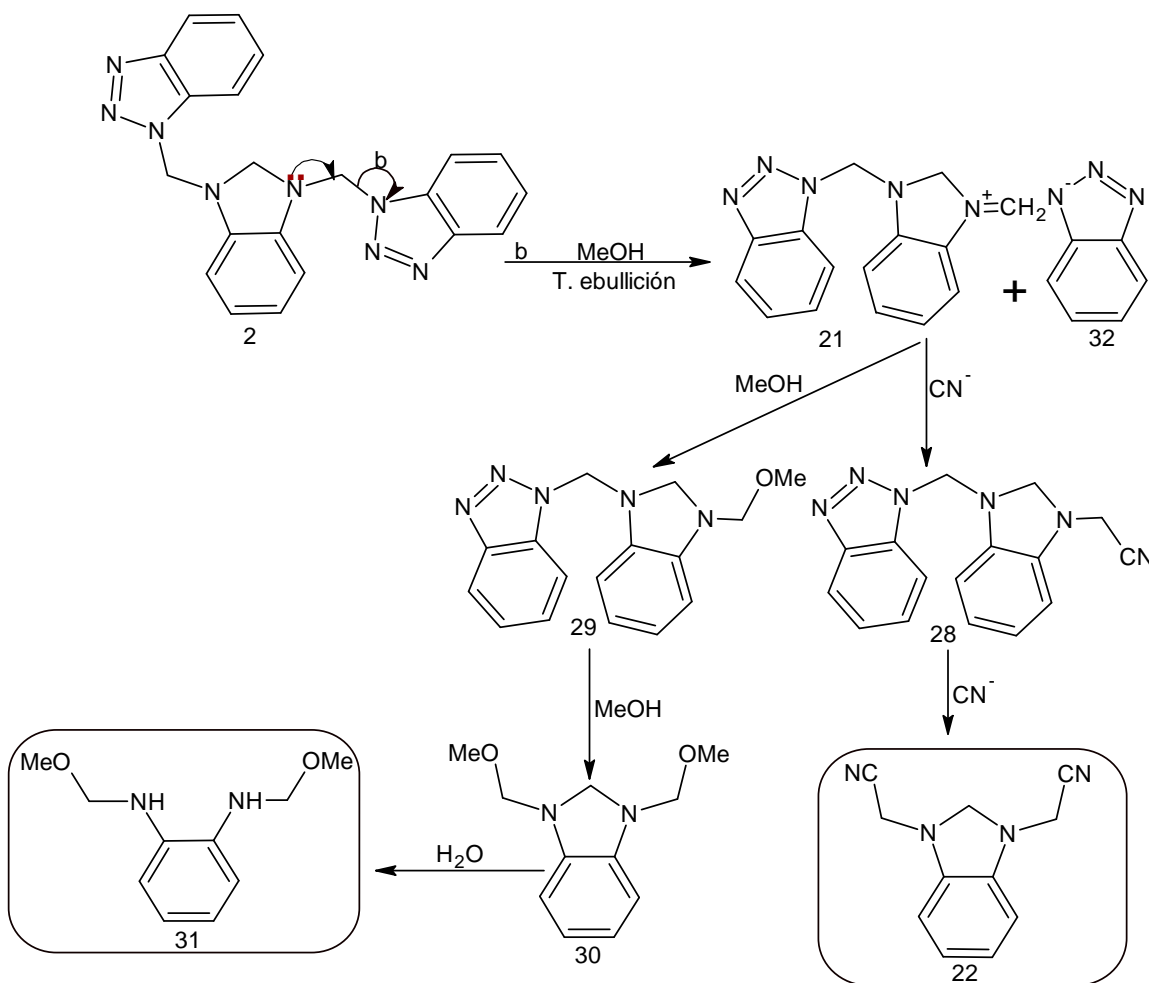
se protona con el metanol y forma la benzimidazolina **23** y el catión **26**. El catión **26** es un intermediario tipo ion iminio que resulta de la activación del anillo benzimidazólico como grupo saliente⁴³, este catión es susceptible de sufrir ataque nucleofílico por parte del ion cianuro para obtener el compuesto estable **27**. Por otra parte la benzimidazolina **23** se oxida⁴⁴ con el oxígeno presente en la disolución⁴⁵ lo cual ya ha sido observado en procesos de oxidación de benzimidazolinas para obtener compuestos de tipo benzimidazol como **24**; seguidamente **24** es atacado por el ion metoxilo para sustituir el segundo grupo benzotriazolilo y así obtener un nuevo compuesto de tipo benzimidazol **25**.



Esquema 18. Ruta a de la Secuencia de reacciones para el amination 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol frente a ión cianuro y metanol.

La ruta **b** (esquema 19) en cambio nos muestra que si la ionización se da cuando el grupo benzotriazolilo actúa como buen grupo saliente genera en este caso el

anión benzotriazolato (**32**) que se puede retirar del medio de reacción como benzotriazolato de potasio. El catión iminio resultante **21** de la salida del ion benzotriazolato fácilmente puede sufrir ataque nucleofílico por parte del ion cianuro y el metanol generando los intermediarios **28** y **29** respectivamente.



Esquema 19. Ruta b de la secuencia de reacciones para el animal 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol frente a ión cianuro y metanol.

El intermediario **28** ya con un grupo ciano dentro de su estructura sufre un segundo ataque nucleofílico por parte de una segunda unidad de cianuro generando el producto de disustitución **22**, mientras tanto el intermediario **29** sufre un segundo ataque por parte del metanol para obtener el producto de disustitución

30 que finalmente por las condiciones de temperatura de la reacción, la presencia de agua en el medio y la fuerte polarización generada por los metoxilos sobre el compuesto conducen a una apertura de este por el carbono aminorado para generar un compuesto más estable (**31**) bajo esas condiciones de reacción.

4.2.2. Consideraciones finales del proceso de sustitución nucleofílica

La reacción entre 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol frente a ión cianuro se llevó a cabo durante 8 horas a temperatura ambiente usando estequiometrías 1:2, 1:3 y 1:4 aminorado/cianuro (**tabla 5**) manteniendo tiempos de reacción iguales, observando que invariablemente la reacción conduce a un producto mayoritario de sustitución sin una competencia aparente del metanol como nucleófilo.

Condiciones de reacción	Productos (% rendimiento)					Estequiometria Aminorado/cianuro	Tiempo (h)
	24	25	27	22	31		
(2)/ MeOH T. Ambiente	---	31,4	----	---	----	-----	96
(2) + KCN/MeOH T. ambiente	---	----	----	75,0	----	1:2, 1:3, 1:4	8
(2) + KCN/MeOH T. ebullición	5,0	8,0	40,2	7,0	22,2	1: 2	3

Tabla 5. Resultados comparativos entre condiciones de reacción

De acuerdo a este resultado, se puede considerar que la reacción transcurre por un mecanismo polar S_N1 donde el producto que se obtiene por ruptura heterolítica conduce a la formación de especies tipo catión iminio⁴⁶ las cuales son muy

estables dada la capacidad electro-donora⁴⁷ del grupo amino que le permite estabilizar la carga positiva⁴⁸.

Los ensayos de estabilidad revelan que a tiempos prolongados de reacción comienzan a ser significativas las reacciones de solvólisis que conducen a la formación de otros productos de sustitución donde el disolvente entra como nucleófilo a competir con el ión cianuro. En este caso queda claro entonces que cuando la reacción se realiza a temperatura ambiente el benzotriazol mantiene sus propiedades como buen grupo saliente, razón que es explicable por la facilidad del ión benzotriazolato de estabilizar la carga negativa una vez ioniza el aminal, solo al aumentar la temperatura del proceso la reacción con el disolvente empieza a ser importante. En cuanto a los carbonos aminálicos la reacción en estas condiciones transcurre sobre aquellos que están como puente al benzotriazol que a pesar de estar menos polarizados son más reactivos mientras que el metileno del ciclo no reacciona en estas condiciones.

A temperatura de ebullición del disolvente los dos tipos de carbonos aminálicos son reactivos y la ruptura heterolítica del aminal puede ocurrir por cualquiera de las dos rutas, las posibilidades de ruptura heterolítica conduce a productos tanto de sustitución como de oxidación⁴⁹ que muestran una pérdida de las propiedades del benzotriazolilo como buen grupo saliente, lo cual es similar a los resultados hallados en reacciones frente a fenoles⁴⁴ como nucleófilos⁵⁰.

CAPITULO 5. CONCLUSIONES

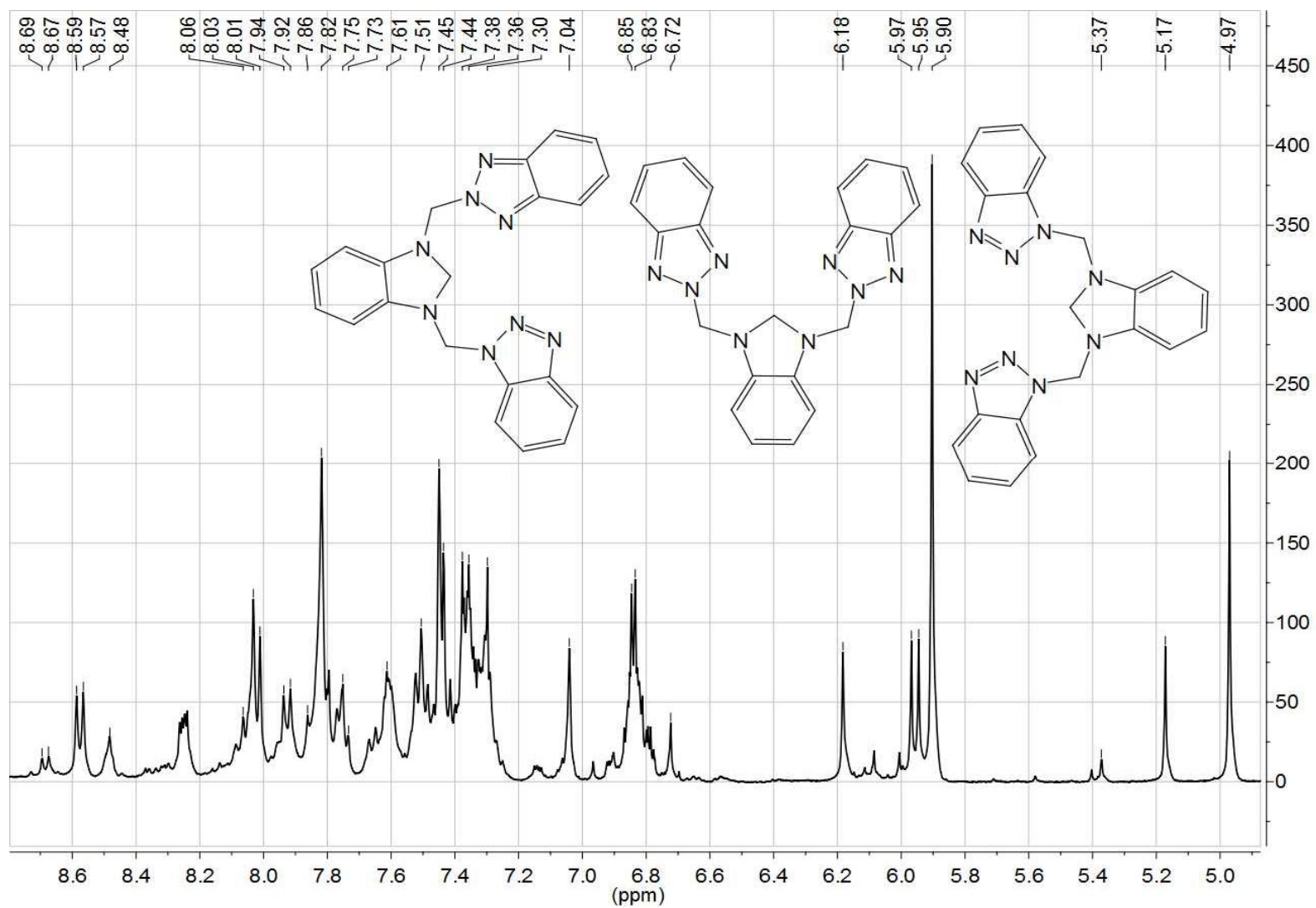
1. La reacción tricomponente entre *o*-fenilendiamina, 1*H*-benzotriazol y formaldehído conduce a la formación de tres isómeros de los cuales el isómero mayoritario corresponde 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol como lo confirman los datos de RMN, rayos X y los cálculos computacionales.
2. Se estableció que la conformación *anti* adoptada en el estado sólido para el isómero 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol está gobernada por efectos estereoelectrónicos propios de la 1,1 diaminas.
3. La reactividad del aminal 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol frente al ion cianuro como nucleófilo está influenciada por la temperatura ya que a temperatura ambiente el benzotriazol se comporta como buen grupo saliente, mientras que a temperatura de ebullición del metanol el anillo benzimidazólico entra en competencia con el grupo benzotrizolilo como nucleofugo.
4. Las condiciones de reacción y los productos obtenidos que la reacción puede transcurrir por mecanismo polar de sustitución S_N1.

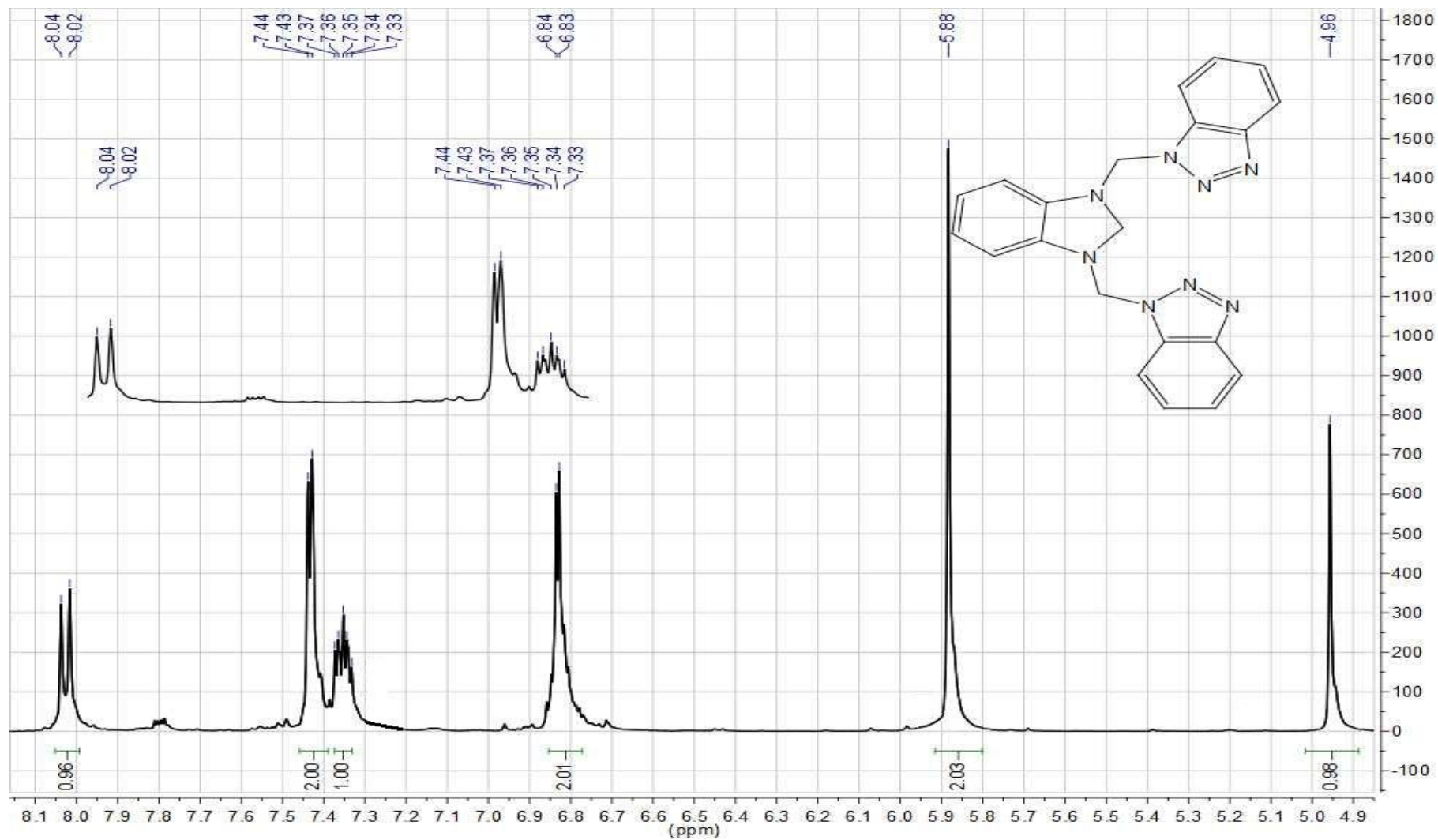
CAPITULO 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Katritzky, A. R.; Rachwal, S. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1564.
- (2) Duhamel, L. In *The Chemistry of the Functional Groups; Supplement*, Patai, S., Ed.; John.Wiley & Sons.: New York, 1982; Vol. 2.
- (3) Katritzky, A. R.; Rogovoy, B. V. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4586.
- (4) Katritzky, A. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1501.
- (5) Tomás, F.; Abboud, J.-L. M.; Laynez, J.; Notario, R.; Santos, L.; Nilsson, S. O.; Catalán, J.; Ma.Claramunt, R.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7348.
- (6) Raczyńska, E. D.; Kosińska, W.; Ośmiałowski, B.; Gawinecki, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3561.
- (7) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1.* **1987**, 805.
- (8) Katritzky, A. R.; Hughes, C. V.; Rachwal, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1579.
- (9) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Wu, J. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 446.
- (10) Katritzky, A. R.; Suzuki, K.; He, H.-Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3109.
- (11) Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogdi, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1990**, 541.
- (12) Rivera, A.; Núñez, M. n. E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7563.
- (13) Rivera, A.; Maldonado, M.; Ríos-Motta, J.; Navarro, M. A.; González-Salas, D. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 102.
- (14) Katritzky, A. R.; Lan, X.; Yang, J. Z.; Denisko, O. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409.
- (15) Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7171.
- (16) Katritzky, A. R.; Yannakopoulou, K.; Lue, P.; Rasala, D.; Urogdi, L. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1.* **1989**, 225.
- (17) Pearson, R. G.; Sobel, H. R.; Songstad, J. *J. Am. Chem.Soc.* **1968**, *90*, 319.

- (18) Katritzky, A. R.; Fan, W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3205.
- (19) Katritzky, A. R.; Rachswal, S.; Wu, J. *Can. J. Chem* **1990**, *68*, 456.
- (20) Katritzky, A. R.; Yannakopoulou, K.; Lang, H. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2.* **1994**, 1867.
- (21) Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q.; Long, Q.-H. *Synthesis* **1993**, 1993, 229.
- (22) Katritzky, A. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1501.
- (23) Rivera, A.; Maldonado, M.; Casas, J. L.; Dusek, M.; Fejfarová, K. *Acta Cryst.* **2011**, *E67*, 990.
- (24) Katritzky, A. R.; Cui, X.; Qiuhe, L.; Shamal, M.; Steel, P. J. *Arkivoc* **2000**, *4*, 471.
- (25) Exner, O. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 265.
- (26) Katritzky, A. R.; Yannakopoulou, K.; Anders, E.; Stevens, J.; Szafran, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5683.
- (27) E I Brodskaya, G. V. R., M G Voronkov, *Russ. Chem. Rev.* **1993**, *62*, 919.
- (28) Zinlynezhad, A.; Nori-Shargh, D.; Najma, N.; Yahyaei, H. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* **2010**, *186*, 44.
- (29) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580.
- (30) Sélambarom, J.; Monge, S.; Carré, F.; Fruchier, A.; Roque, J. P.; Pavia, A. *A. Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 43.
- (31) David, S.; Eisenstein, O.; Hehre, W. J.; Salem, L.; Hoffmann, R. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3806.
- (32) Burckhalter, J. H.; Stephens, V. C.; Hall, L. A. R. *J. Am. Chem.Soc.* **1952**, *74*, 3868.
- (33) Mulliken, R., S. *J. Phys. Chem* **1955**, *23*, 1833.
- (34) Frisch, M. J. T., G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; ; Zakrzewski, V. G. M., J.A. Jr.; Stratmann, R.E.; Burant, J.C.; Dapprich, S.; ; Millam, J. M. D., A.D.; Kudin, K.N.; Strain, M.C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; ; Cossi, M. C., R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; ; Petersson, G. A. A., P.Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D.K.; Rabuck, A.D.; ; Raghavachari, K. F., J.B.;

- Cioslowski, J.; Ortiz, J.V.; Baboul, A.G.; Stefanov, B.B.; ; Liu, G. L., A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; ; Keith, T. A.-L., M.A.; Peng, C.Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; ; Gill, P. M. W. J., B.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Gonzalez, C.; HeadGordon, M.; Replogle, E.S.; Pople, J.A. In *Revision A.7*; Gaussian inc.: Pittsburgh PA., 1998.
- (35) Swain, C. G.; Scott, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 141.
- (36) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *36*, 66.
- (37) Gregory, M. J.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4400.
- (38) Edwards, J. O.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 16.
- (39) Zoltewicz, J. A.; Deady, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2765.
- (40) Pross, A. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 212.
- (41) Navarro, M. A. Tesis doctoral, Universidad Nacional de Colombia, 2009.
- (42) Rivera, A.; Maldonado, M.; Ríos-Motta, J.; Navarro, M. A.; González-Salas, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 102.
- (43) Gallant, A. J.; Patrick, B. O.; MacLachlan, M. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8739.
- (44) Rivera, A.; Duarte, Y.; González-Salas, D.; Ríos-Motta, J.; Zaragoza, G. *Molecules* **2009**, *14*, 1234.
- (45) Lin, S.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4315.
- (46) Pankratz, M.; Childs, R. F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4553.
- (47) Wuerthwein, E. U. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2971.
- (48) (a) Eldin, S.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4851(b) Eldin, S.; Digits, J. A.; Huang, S.-T.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6631.
- (49) Ivanova, N. V.; Sviridov, S. I.; Stepanov, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8025.
- (50) Vojtech, M.; Petrušová, M.; Sláviková, E.; Bekešová, S.; Petruš, L. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 119.

Anexo A. Espectro de RMN ^1H para la mezcla de isómeros

Anexo B. Espectro de RMN ^1H para el isómero 1,3-bis(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol

Anexo C. Datos de rayos X para 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol

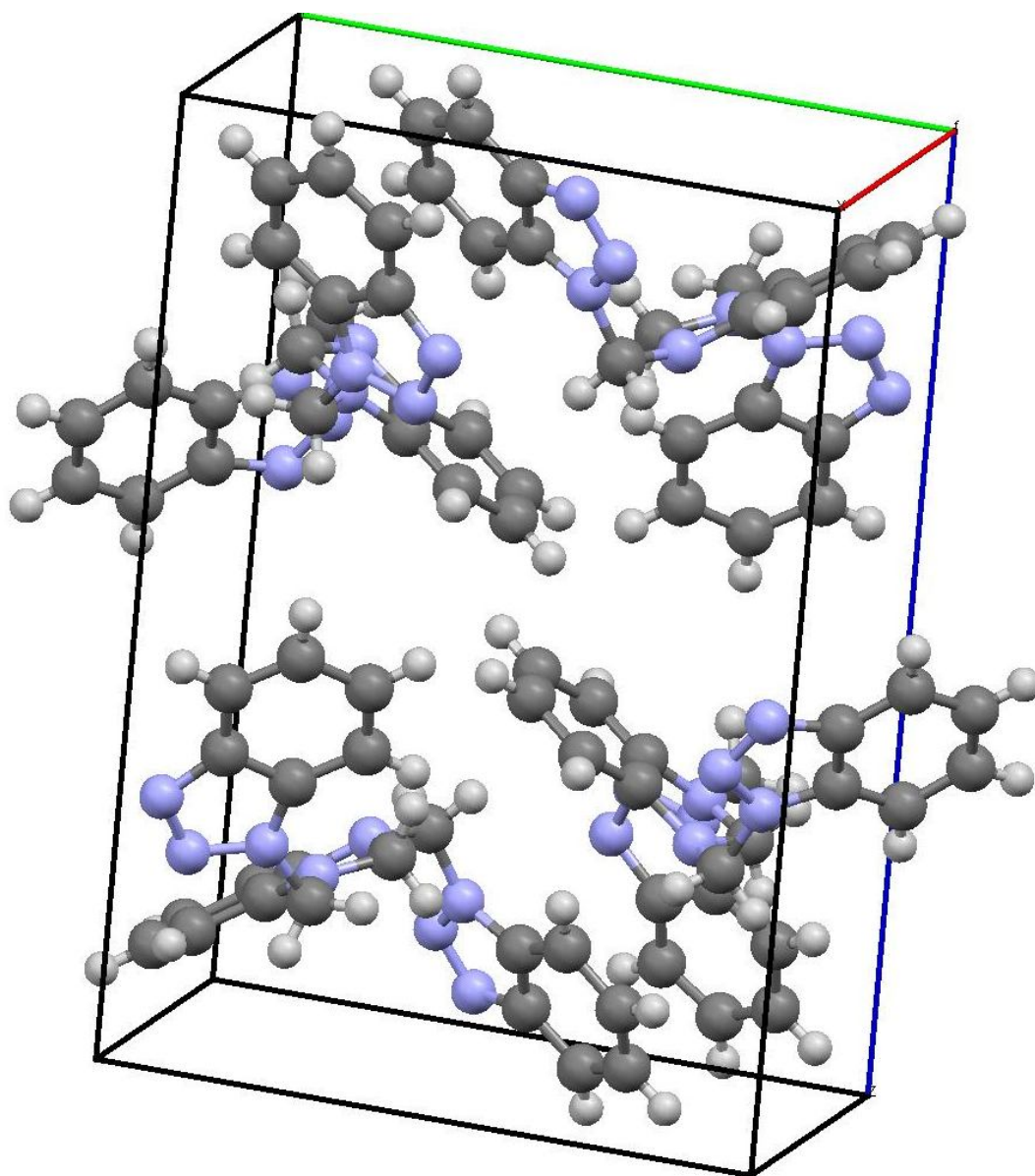
Datos del cristal

$C_{21}H_{18}N_8$	$V=1828,85(8)\text{\AA}^3$
$M_r=382,4$	$T=120\text{K}$
Monoclinic, $P2_1/c$	Cu $K\alpha$ Radiation
$a=9,0037(2)$	$\mu=0,72\text{mm}^{-1}$
$b=11,5733(3)$	$0,33 \times 0,17 \times 0,06 \text{ mm}$
$c=18,0167(4)$	$R_{\text{int}}=0,040$
$B=103,056(2)$	
$Z=4$	

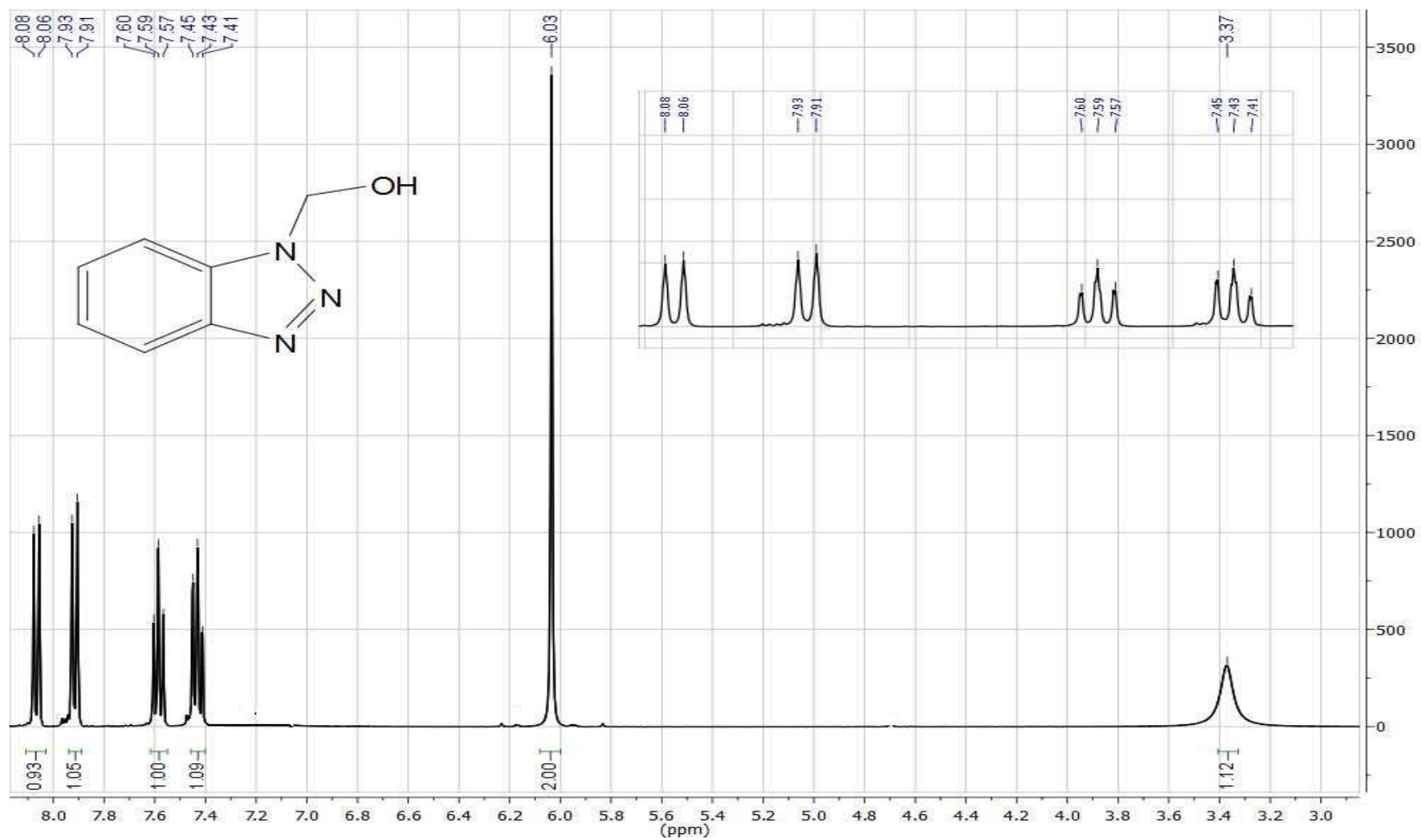
Parámetros geométricos

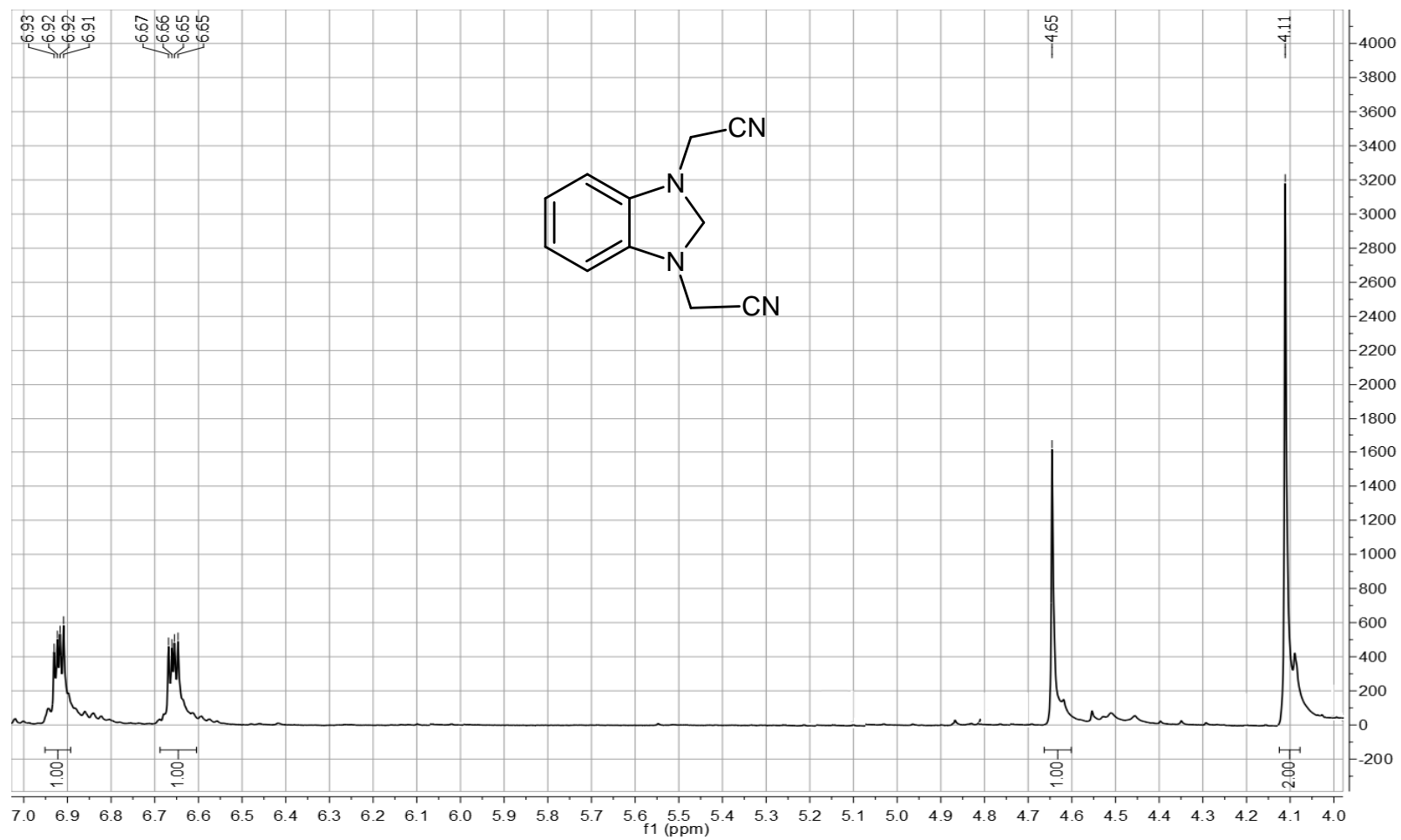
N1-C1	1.4619(18)	C6-H6	0.96
N1-C3	1.4057(16)	C7-H7	0.96
N1-C15	1.4307(17)	C8-H8a	0.96
N2-C1	1.4461(17)	C8-H8b	0.96
N2-C2	1.3908(18)	C9-C10	1.395(2)
N2-C8	1.4286(17)	C9-C14	1.3931(18)
N3-N4	1.3535(15)	C10-C11	1.403(2)
N3-C8	1.4626(19)	C11-C12	1.363(2)
N3-C9	1.3651(18)	C11-H11	0.96
N4-N5	1.3058(19)	C12-C13	1.414(2)
N5-C10	1.3797(19)	C12-H12	0.96
N6-N7	1.3618(18)	C13-C14	1.378(2)
N6-C15	1.4635(18)	C13-H13	0.96
N6-C16	1.3668(16)	C14-H14	0.96
N7-N8	1.2994(18)	C15-H15a	0.96
N8-C17	1.3784(19)	C15-H15b	0.96
C1-H1a	0.96	C16-C17	1.395(2)
C1-H1b	0.96	C16-C21	1.3948(19)
C2-C3	1.4020(18)	C17-C18	1.402(2)
C2-C7	1.3759(17)	C18-C19	1.365(2)
C3-C4	1.376(2)	C18-H18	0.96
C4-C5	1.4006(18)	C19-C20	1.410(2)
C4-H4	0.96	C19-H19	0.96

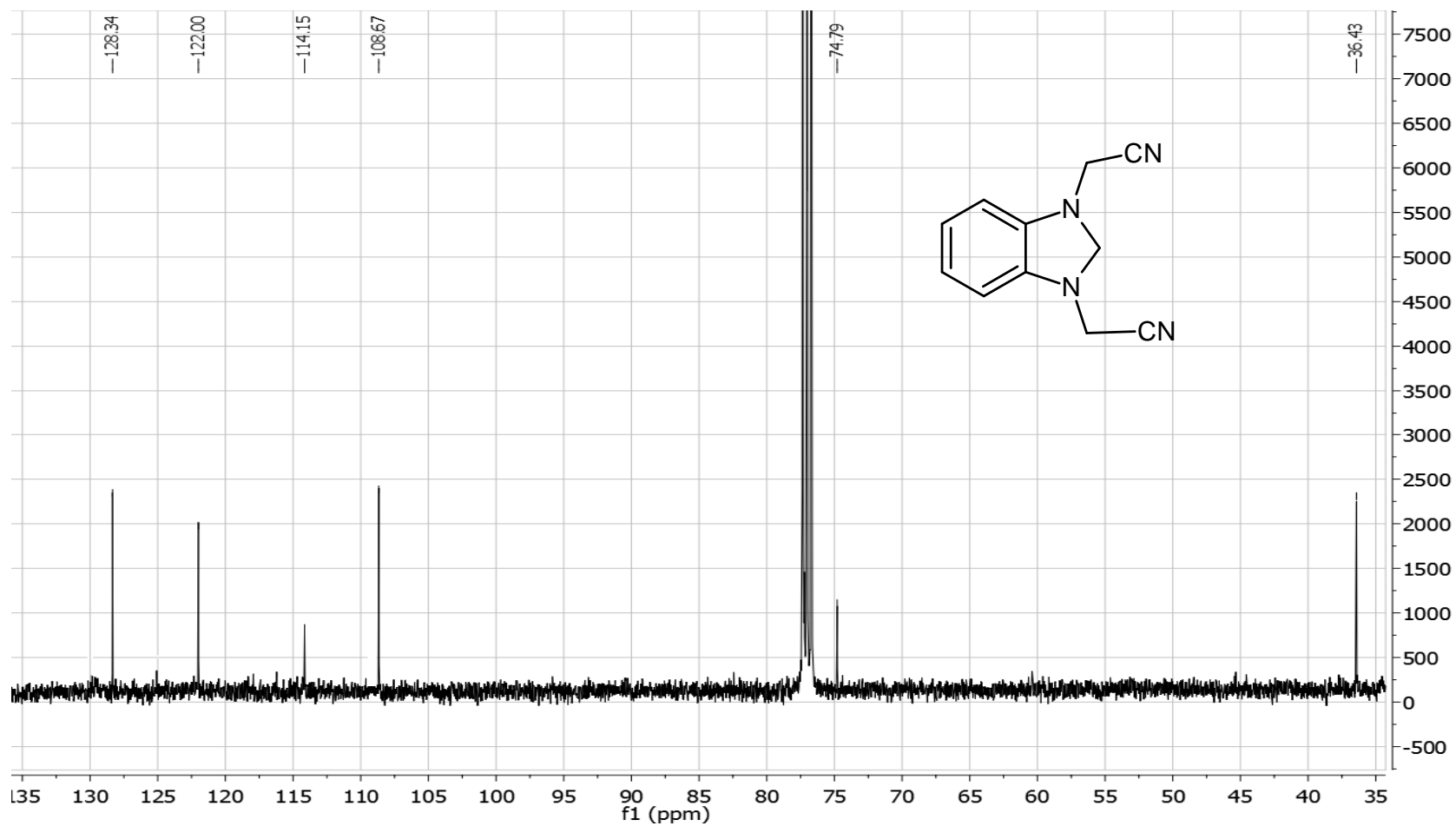
C5-C6	1.381(2)	C20-C21	1.3743(19)
C5-H5	0.96	C20-H20	0.96
C6-C7	1.402(2)	C21-H21	0.96
C1-N1-C3	108.31(10)	N3-C8-H8b	109.4707
C1-N1-C15	120.50(11)	H8a-C8-H8b	106.7384
C3-N1-C15	122.84(12)	N3-C9-C10	103.88(11)
C1-N2-C2	109.58(11)	N3-C9-C14	133.21(13)
C1-N2-C8	121.91(11)	C10-C9-C14	122.87(13)
C2-N2-C8	123.83(10)	N5-C10-C9	108.70(13)

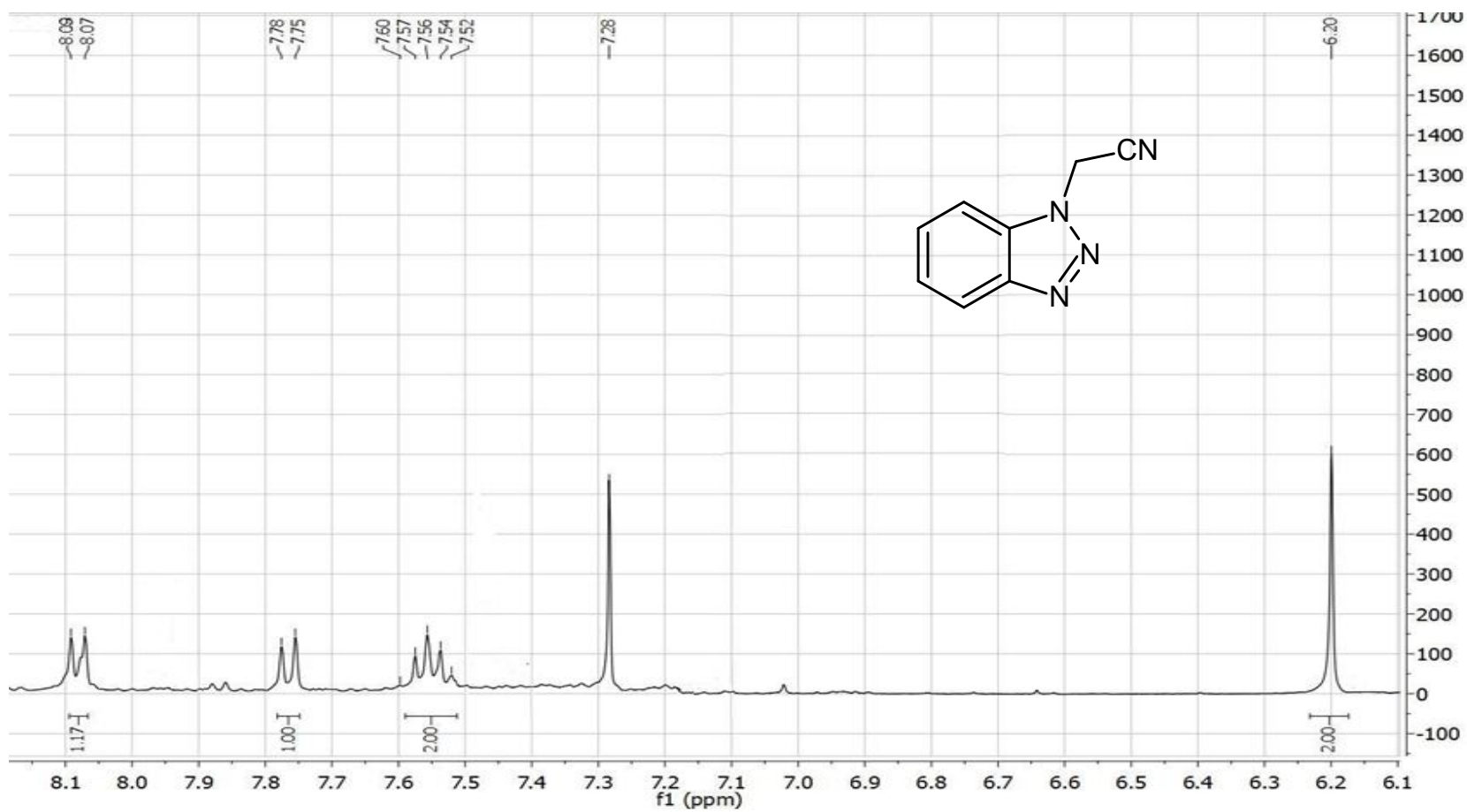


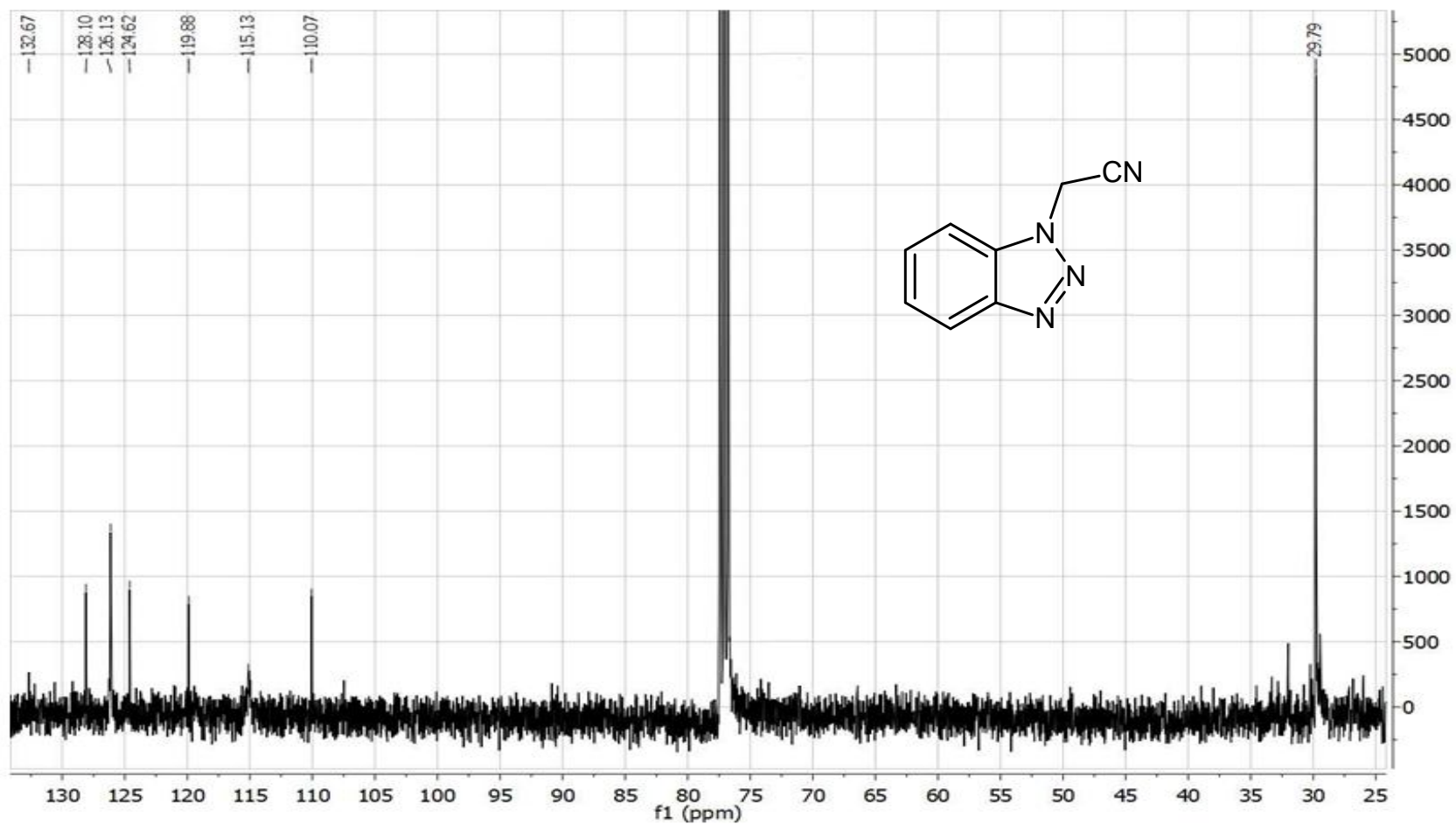
Celda unitaria para 1,3-*bis*(benzotriazol-1-il-metil)-2,3-dihidrobenzimidazol

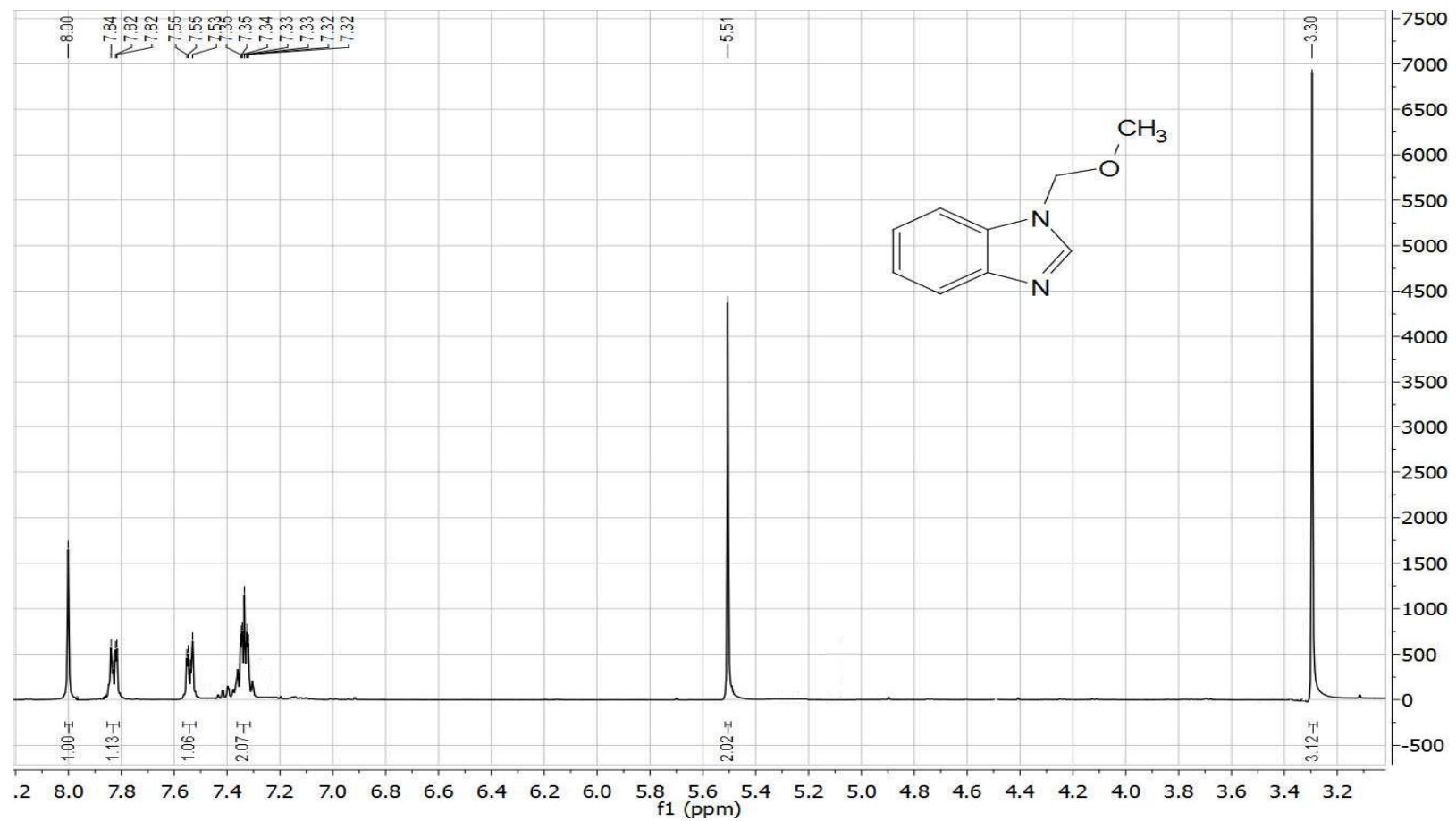
Anexo D. Espectro de RMN ^1H para 1-hidroximetilbenzotriazol

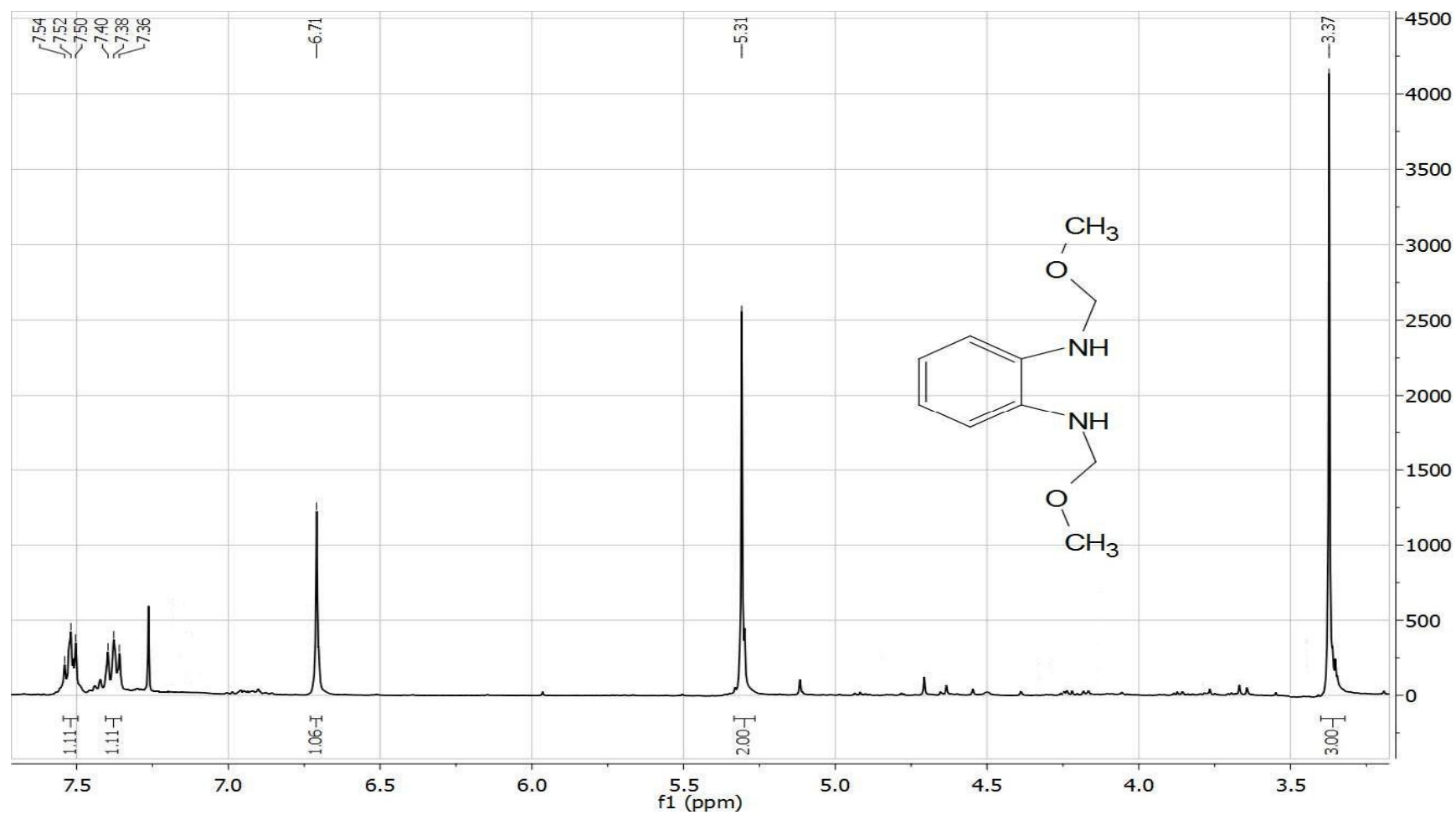
Anexo E. Espectro de RMN ^1H de 1,3-bis(cianometil)-2,3-dihidrobenzimidazol

Anexo F. Espectro de RMN ^{13}C de 1,3-bis(cianometil)-2,3-dihidrobenzimidazol.

Anexo G. Espectro de RMN ^1H de 1-cianometil-1*H*-benzotriazol

Anexo H. Espectro de ^{13}C de 1-cianometil-1*H*-benzotriazol

Anexo I. Espectro de RMN ^1H de 1-metoximetil-benzimidazol

Anexo J. Espectro de RMN ^1H de N^1, N^2 -bis(metoximetil)1,2-diaminobenceno

Anexo K. Espectro RMN ^{13}C de N^1, N^2 -bis(metoximetil)1,2-diaminobenceno